RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN UND VERGLEICHENDE STUDIEN VON ALAMETHICIN-SEGMENTEN MIT ß-TURNS, 3_{10}^{ℓ}- UND 3_{10}^{r}-, SOWIE α-HELICES

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard - Karls - Universität zu Tübingen

vorgelegt von
ROLAND BOSCH
aus Weil der Stadt

1984

LIBRARY

RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN UND VERGLEICHENDE STUDIEN VON ALAMETHICIN-SEGMENTEN MIT ß-TURNS, 3_{10}^{ℓ}- UND 3_{10}^{r}-, SOWIE α-HELICES

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard - Karls - Universität zu Tübingen

vorgelegt von
ROLAND BOSCH
aus Weil der Stadt

1984

Tag der mündlichen Prüfung	:	20. 1. 1984
Dekan	:	Prof. Dr. J. Strähle
1. Berichterstatter	:	Prof. Dr. W. Winter
2. Berichterstatter	:	Prof. Dr. G. Jung

A b s t r a c t

Bosch, Roland

Röntgenstrukturanalysen und vergleichende Studien von Alamethicin-Segmenten mit ß-Turns, 3^{l}_{10}- und 3^{r}_{10}-, sowie α-Helices

Die Molekül- und Kristallstruktur der folgenden Oligopeptide wurde röntgenographisch bestimmt:

N-Cl-Ac-D-Ival-OH 1
Boc-L-Pro-D-Val-OH 2
Boc-L-Ala-Aib-OH 3
Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe 4
Ac-L-Ala-Aib-L-Ala-OMe 5
Boc-L-Ala-Aib-L-Ala-OMe 6
Boc-Aib-L-Ala-Aib-L-Ala-Aib-OMe·$2H_2O$ 7
Boc-L-Pro-Aib-L-Ala-Aib-L-Ala-OH 8
Boc-L-Leu-Aib-L-Pro-L-Val-Aib-Aib-L-Glu(OBzl)-L-Gln-L-Pheol·H_2O 9
Boc-L-Ala-$(Aib\text{-}L\text{-}Ala)_2$-L-Glu(OBzl)-L-Ala-$(Aib\text{-}L\text{-}Ala)_2$-OMe·$3CH_2Cl_2$ 10

Die starke Tendenz kurzer Aib-Peptide (bis Tripeptide) zur Ausbildung von ß-Turn-Konformationen konnte bestätigt werden. Als Aufeinanderfolge von ß-Turns III bzw. III' entsteht eine 3^{r}_{10}- bzw. 3^{l}_{10}-helikale Sekundärstruktur, wie sie in 7 bzw. 8 gefunden wurde. Der gegensätzliche Drehsinn der beiden 3_{10}-Helices wurde diskutiert. Beim Übergang zu längeren Peptiden findet ein Wechsel der Konformation statt. Für das Nonapeptid 9 konnte eine 'Mischhelix' mit intramolekularen (4⟶1)-, (5⟶1)- sowie gegabelten H-Brückenbindungen gefunden werden. Das Modellundekapeptid 10 liegt dagegen als nahezu reine 3.6_{13}-Helix vor.

Werte der Torsionswinkel, der Bindungswinkel innerhalb eines Aib-Restes sowie der geometrischen Verhältnisse in der Boc-Urethan-Gruppierung wurden mit Literaturdaten verglichen.

Verschiedene Helixtypen wurden hinsichtlich ihrer Geometrie untersucht. Helixradien, Ganghöhen, Helixlängen und Van der Waal's Radien konnten für 7, 8, 9 und 10 rechnerisch bzw. graphisch ermittelt werden.

Für 7 und 10 wurden aus den Van der Waal's Radien Poren durch kreisförmige Anordnung von 3 bis 10 Monomeren konstruiert und ihre Durchmesser bestimmt.

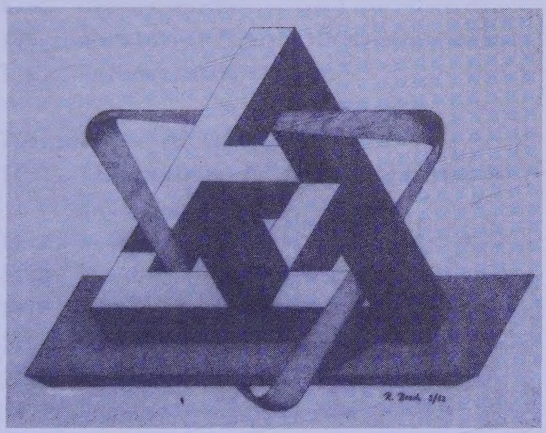
Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Werner Winter

in der Zeit von September 1981 bis Dezember 1983 am Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. W. Winter
danke ich herzlich für die Themenstellung, für sein stetes Interesse an meiner Arbeit und für viele wertvolle Anregungen.
Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. G. Jung für sein Engagement und seine Diskussionsbereitschaft im Verlaufe meiner Promotionszeit.

Meiner Familie.



Tribar nach Motiven von R. Penrose und M. C. Escher als Beispiel eines Möbius-Systems mit drei Phasenumkehrungen, das bei der Konstruktion einer 3_{10}-Helix mit Ganghöhe Null Å entsteht. Der Begriff der Gängigkeit wird durch diese Darstellung ad absurdum geführt.

UNIV. LEIDEN BIBL.

		Seite
I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Theoretischer Teil	6
	II.1. Gebräuchliche Helixtypen und ihre Charakterisierung	6
	II.2. Reverse Turns	9
	II.3. Wasserstoffbrückenbindungen	11
	II.4. Dipolmomente	13
	II.5. Absolutkonfigurationsbestimmungen	14
	II.6. Porenbildung	15
III.	Experimenteller Teil	18
	III.1. Allgemeines zu den Röntgenstrukturanalysen	18
	III.2. N-Chloracetyl-D-isovalin 1	19
	III.3. Boc-L-Pro-D-Val-OH 2	22
	III.4. Boc-L-Ala-Aib-OH 3	25
	III.5. Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe 4	28
	III.6. Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe 5	31
	III.7. Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe 6	35
	III.8. Boc-Aib-L-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe $\cdot 2H_2O$ 7	39
	III.9. Boc-L-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH 8	44
	III.10. Boc-L-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu(OBzl)-Gln-Pheol$\cdot H_2O$ 9	51
	III.11. Boc-L-Ala-$(Aib\text{-}Ala)_2$-Glu(OBzl)-Ala-$(Aib\text{-}Ala)_2$-OMe$\cdot 3CH_2Cl_2$ 10	61

		Seite
IV.	Vergleichende Untersuchungen	71
	IV.1. Wasserstoffbrückenbindungssysteme	71
	IV.2. Torsionswinkelberechnungen	76
	IV.3. Winkel um das C^{α}-Atom eines Aib-Restes	85
	IV.4. Die magnetische Nichtäquivalenz (MNE) der beiden C^{β}-Atome in den Aib-Resten	90
	IV.5. Bindungsverhältnisse des mit tert-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützten N-Terminus von Peptiden	97
	IV.6. Vergleich der Strukturseqmente Boc-L-Pro in 2 und 8	103
	IV.7. Vergleich zwischen den Pentapeptiden 7 und 8	104
	IV.8. Vergleich zwischen dem Nonapeptid 9 und dem Undekapeptid 10	106
V.	Helixberechnungen	109
	V.1. Die Zähligkeit von 3_{10}-, α- und π-Helixzylindern	109
	V.2. Helixradien	112
	V.3. Ganghöhen	113
	V.4. Helixlängen	117
	V.5. Van der Waals-Radien der Helices	118
	V.6. Bestimmung von Porengrößen	120
VI.	Zusammenfassung	125
VII.	Anhang	128
VIII.	Literaturverzeichnis	171

I. Einleitung und Problemstellung

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Ionen durch eine lipophile biologische Membran zu transportieren. Zum einen kann dies durch Komplexbildung unter Verminderung der Hydrophilie der Ionen erfolgen. Ein ausführlich untersuchter Vertreter dieses Carrier-Mechanismus ist das cyklische Depsipeptid Valinomycin, das spezifisch K^+-Ionen durch Membranen transportiert.

Zum anderen kann der Ionentransport unter Bildung sog. Poren in den Membranen geschehen, die aus Aggregaten monomerer Moleküleinheiten aufgebaut sind. Durch das kanalartige Innere solcher Poren ist der Ionenfluß von der einen zur anderen Membranseite möglich. Die wichtigsten Modelle für diesen Mechanismus sind die Polypeptidantibiotika Alamethicin[1-3], Suzukacillin[4] und Trichotoxin A40[5].

Verbindungen, die nach einem der beiden Mechanismen aktiv sind, werden als Ionophore bezeichnet. Ihre Bedeutung liegt darin, daß sie als Modellsysteme für die der Nervenreizleitung zugrunde liegenden Vorgänge betrachtet werden können. Durch die Untersuchung ihrer strukturellen Eigenschaften erhofft man sich ein besseres Verständnis dieser lebenswichtigen Signalübertragung.

Die Primärstrukturen der Peptidantibiotika, die eine spannungsabhängige Ionenleitung verursachen, sind in Abb. 1 miteinander verglichen. Man erkennt die nahe Verwandtschaft zwischen diesen offenkettigen Peptiden.

Alamethicin F30

Ac-Aib-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala(Aib)-Gln-Aib-Val-Aib-Gly-Leu-
-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu-Gln-Pheol

Suzukacillin A

Ac-Aib-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala(Aib)-Gln-Aib-Aib(Leu)-Aib-Gly-
-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Iva(Aib)-Gln-Gln-Pheol

Trichotoxin A40

Ac-Aib-Gly-Aib-Ala-Aib-Gln-Aib-Aib-Aib-Ala-Aib-Aib-Pro-
-Leu-Aib-Iva-Glu-Valol

Abb. 1. Primärstruktur der membranmodifizierenden Peptidantibiotika Alamethicin, Suzukacillin und Trichotoxin A40[1].

Ein auffallend großer Anteil an diesen Sequenzen wird von der achiralen α-Aminoisobuttersäure (Aib, 2-Methyl-alanin) gebildet (Abb. 2). Aib gehört zu den in der Natur selten vorkommenden Aminosäuren. Seine besondere Eigenschaft besteht darin, daß durch die zweite Methylgruppe am α-C-Atom der Konformationsraum drastisch reduziert wird, d.h. an den Einbaustellen des Aib's werden nur sehr starre Konformationen ausgebildet, wodurch das gesamte Peptidgerüst sehr unflexibel wird[6].

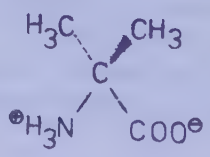


Abb. 2. α-Aminoisobuttersäure (Aib) bzw. 2-Methyl-alanin.

Eine wichtige Voraussetzung bei der Heranziehung röntgenstrukturanalytischer Daten zur Diskussion von Mechanismen ist, daß sich Molekülstrukturen in Lösung und im Kristall nicht wesentlich unterscheiden. Es gibt aber einige Beispiele dafür, daß diese Voraussetzung nicht immer erfüllt ist[7]. Wenn jedoch - wie im vorliegenden Falle - sperrige Atomgruppen sehr starre Konformationen zur Folge haben, liefert die Röntgenstrukturanalyse nach wie vor die zuverlässigsten Ergebnisse bei der Strukturaufklärung. Strukturelle Eigenschaften von Molekülen können in diesen Fällen vom festen Zustand auf die Lösung übertragen werden.
Um die strukturellen Erfordernisse bei der Transmembran-Kanal-Bildung verstehen zu können, wurden zahlreiche Konformationsuntersuchungen an Alamethicin[1,8,9], Suzukacillin[4], Trichotoxin A40[10] und Fragmenten dieser Peptide[11-17], sowie an verwandten, ebenfalls membranmodifizierenden Verbindungen[18,19] durchgeführt. Nachdem anfangs sogar eine cyklische Struktur für Alamethicin vorgeschlagen worden war[3], wurden auf Grund dieser Untersuchungen die Peptide als offenkettig[20] und helikal[1,2] erkannt. In der Frage, welcher Helixtyp (α- oder 3_{10}-Helix) ausgebildet wird, entstand ein jahrelanger Disput zwischen verschiedenen Forschergruppen, der sich mit Hilfe spektroskopischer Methoden (CD,NMR, IR) nicht befriedigend entscheiden ließ.
In der Folgezeit wurde eine große Anzahl von Röntgenstrukturanalysen an kurzen, Aib enthaltenden Peptidfragmenten der Ionophore (bis zu max. Pentapeptiden) durchgeführt[6,21-47], die sämtlich auf eine 3_{10}-helikale Sekundärstruktur hindeuteten. Außerdem konnte für poly(Aib) mit Hilfe von Elektronen-Diffraktions-Messungen die 3_{10}-Helix-Konformation wahrscheinlich gemacht werden[48]. Lediglich ein Modell-Undekapeptid des N-Terminus von Alamethicin konnte eindeutig als α-helikal identifiziert werden[49]. Die Röntgenstrukturanalyse dieses Undekapeptids ist auch Teil der vorliegenden Arbeit. Vor kurzem konnte nun die Kristallstruktur von Alamethicin selbst bei einer Auflösung von 1.5 Å bestimmt werden. Alamethicin liegt demnach über weite Bereiche als

α-Helix vor[50].
Aus dieser Entwicklung ergaben sich als Thema für diese Dissertation folgende Fragestellungen:

1. Die Röntgenstrukturanalysen einer Serie von Oligopeptiden unterschiedlicher Länge mit sterisch gehinderten Aminosäuren sollten durchgeführt werden. Im einzelnen sind das:

   N-Cl-Ac-D-Ival-OH 1*
   Boc-L-Pro-D-Val-OH 2
   Boc-L-Ala-Aib-OH 3
   Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe 4*
   Ac-L-Ala-Aib-L-Ala-OMe 5
   Boc-L-Ala-Aib-L-Ala-OMe 6
   Boc-Aib-L-Ala-Aib-L-Ala-Aib-OMe·$2H_2O$ 7
   Boc-L-Pro-Aib-L-Ala-Aib-L-Ala-OH 8
   Boc-L-Leu-Aib-L-Pro-L-Val-Aib-Aib-L-Glu(OBzl)-L-Gln-L-Pheol·H_2O 9
   Boc-L-Ala-(Aib-L-Ala)$_2$-L-Glu(OBzl)-L-Ala-(Aib-L-Ala)$_2$-OMe·$3CH_2Cl_2$ 10

   Die meisten dieser Peptide sind Teilsequenzen oder Modellpeptide von Alamethicin.

2. Die Verbindungen sollten verglichen werden, und zwar unter Einbeziehung verwandter, in der Literatur beschriebener Oligopeptide - insbesondere in Hinblick auf geometrische und konformative Eigenheiten des Aib-Restes.

---

* Die Strukturen von N-Chloracetyl-D-isovalin und Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe waren schon Gegenstand meiner Diplomarbeit[51], sind aber der Vollständigkeit willen und für vergleichende Berechnungen in diese Arbeit mit aufgenommen worden.

3. Die Abmessungen und Parameter verschiedener Helixarten (α-, 3_{10}- und π-Helix) sollten bestimmt werden.

4. Porengrößen, entstanden durch parallele cyklische Aggregation einer variablen Zahl (von 3 bis 10) monomeren α- bzw. 3_{10}-Helices sollten berechnet werden.

II. Theoretischer Teil

II.1. Gebräuchliche Helixtypen und ihre Charakterisierung

Eine in der Natur weit verbreitete flächenförmige Sekundärstruktur ist die des parallelen bzw. antiparallelen Faltblatts[52], bei dem zwei lineare Polypeptidketten aus L-Aminosäuren miteinander durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen verbunden sind.
Eine sogenannte ß-Helix wurde andererseits für den Ionophor Gramicidin A, einem Pentadekapeptid mit alternierenden D- und L-Aminosäuren vorgeschlagen[53]. Danach liegt Gramicidin A als coaxiale, doppelt-helikale ß-Struktur mit systematischen NH.....OC-Wasserstoffbrücken zwischen jeweils zwei Ketten vor. Eine an dem Modell-(L-D)-Peptid Boc-(L-Val-D-Val)$_4$-OMe durchgeführte Röntgenstrukturanalyse konnte diese doppelt-helikale ß-Konformation bestätigen[54].
Eine in Proteinen sehr häufig vorkommende Sekundärstruktur ist die α-Helix, die wegen der in Helixrichtung parallel angeordneten Wasserstoffbrückenbindungen besonders stabil ist[55]. Für die α-Helix werden 3.6 Aminosäurereste zur Ausbildung einer Helixwindung benötigt, wobei jede Windung bestehend aus 13 Atomen durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke abgeschlossen wird[56,57] (5$\longrightarrow$1-Brücke, vgl. Abb. 3).
Die 3_{10}-Helix ist im Vergleich zur α-Helix relativ selten. Außerdem konnten bisher in Proteinen nur kurze 3_{10}-helikale Bereiche gefunden werden[56,58]. Genau 3 Aminosäurereste bilden hier eine Windung mit 10 Atomen pro intramolekularer H-Brücke. Das hat zur Folge, daß C^{α}-Atome mit voluminösen Seitengruppen direkt übereinander zu liegen kommen, was sterisch ungünstig ist. Außerdem ist die Ausbildung linearer und deshalb so stabiler

H-Brücken nicht möglich, da Stickstoffatome oder Sauerstoffatome ebenfalls direkt übereinander liegen. Gebogene Wasserstoffbrückenbindungen sind energiereicher, was wahrscheinlich der Grund für das seltene Vorkommen der 3_{10}-Helix in Proteinen ist (Abb. 3).
Die π-Helix mit 4.4 Aminosäuren pro Windung und 16 Atomen innerhalb einer H-Brücke wurde bisher in der Natur noch nicht beobachtet. Das wird hauptsächlich auf das erstmalige Auftreten eines axialen Hohlraums im Innern der Helix zurückgeführt, wodurch die Van der Waals-Anziehung erheblich verringert wird (Abb. 3)[56].

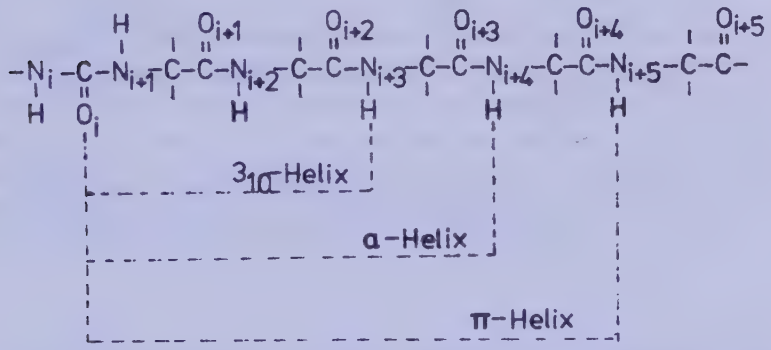


Abb. 3. Vergleich des Wasserstoffbrückenbindungs-Schemas einer 3_{10}-(4⟶1-Brücke), α-(5⟶1-Brücke) und π-Helix (6⟶1-Brücke).

Außer über ihr H-Brücken-Schema lassen sich Helices auch über die sog. Interplanarwinkel φ, ψ und ω charakterisieren. Diese Torsionswinkel beschreiben die gegenseitige Verdrillung der einzelnen, ebenen Peptidbindungseinheiten zueinander[57] (Abb. 4). Da Abweichungen von der Amidebene von 3 - 10° durchaus normal sind[59], ist es sinnvoll, Winkelbereiche für die Torsionswinkel der Helixarten anzugeben. Die Folge davon ist, daß es zu Überschneidungen nahe beieinander liegender Winkelbereiche kommt. Deshalb ist eine exakte

Zuordnung zu einem bestimmten Helixtyp allein aufgrund der φ/ψ-Winkel nicht möglich.

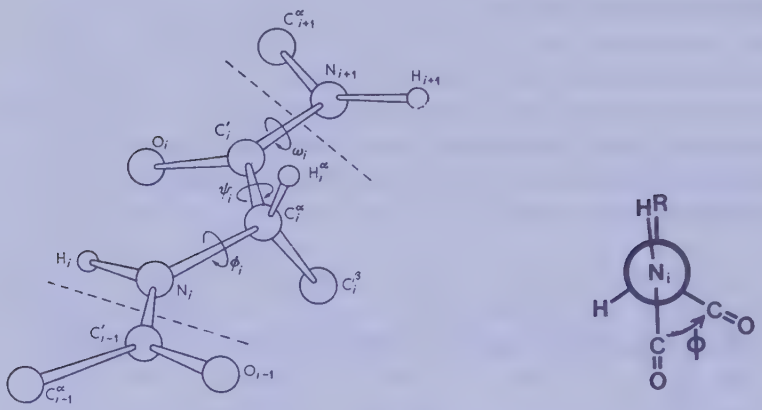


Abb. 4. Definition der Torsionswinkel φ, ψ und ω nach IUPAC[60] mit der entsprechenden Newman-Projektion entlang der Bindung N_i-C^{α}_i.

Die Torsionswinkel der α-Helix fallen in ein Gebiet um φ= -57°, ψ= -47° und ω= 180° für die rechtsgängige Form[60,61]. Die Werte für linksgängige Helices haben positives Vorzeichen. Andererseits nehmen die Diederwinkel der rechtsgängigen 3_{10}-Helix ungefähr folgende Werte an:
φ= -60°, ψ= -30° und ω= 180°[62].
Vor allem die Werte des Winkels φ sind einander so eng benachbart, daß sie als Unterscheidungskriterium zwischen α- bzw. 3_{10}-Helix wenig geeignet sind.
Trägt man die Torsionswinkel φ[°] und ψ[°] in einem Schaubild ab, so entsteht ein sog. Ramachandran (φ,ψ)-Diagramm[60,63], in dem Winkelkombinationen sehr übersichtlich darstellbar sind (vgl. Abb. 31, S.77). Ein Nachteil dabei ist jedoch, daß die einzelnen Punkte isoliert voneinander betrachtet werden, so daß Informationen über Besonderheiten entlang

der Sequenz auf diese Weise verloren gehen.
Auch Helixabmessungen bieten sich zur Unterscheidung der verschiedenen Helixtypen an. So ist der Radius der schlanken 3_{10}-Helix 1.9Å, während er bei der α-Helix 2.3Å und bei der dicken π-Helix 2.8Å beträgt[56]. Die Schwierigkeit bei der Charakterisierung mit Hilfe der Helixradien liegt in der Definition eines 'Helixrandes'. Je nachdem, ob man backbone Atome, Carbonylgruppen oder gar C^{β}-Atome in alkylierten Aminosäureresten als Bezugspunkt wählt, wird die Größe des Helixradius natürlich verändert. Nichts desto trotz muß, gleich welche Atomgruppierung als Bezugsmaßstab zugrunde liegt, der Gang von 3_{10}- über α- zur π-Helix hin zu größeren Radien gewahrt sein.
Eine letzte, damit zusammenhängende Möglichkeit, Helices zu unterscheiden, bietet die sog. Ganghöhe, d.h. die in Helixrichtung pro Aminosäurerest zurückgelegte Strecke in Å. Dieser Anstieg der Spirale entlang der Helixachse beträgt bei der 3_{10}-Helix 2.0Å, bei der α-Helix 1.5Å und schließlich bei der π-Helix 1.1Å[56,63]. Die obengenannten Schwierigkeiten treten natürlich auch bei dieser Methode auf.

II.2. Reverse Turns

Bei kurzen Oligopeptiden (Tri- und Tetrapeptiden) ist es nicht sinnvoll, von helikalen Konformationen zu sprechen, weil nur eine einzige Windung ausgebildet wird. Um nichthelikale Bereiche in Proteinketten, die jedoch nicht völlig ungeordnete, sondern vielmehr regelmäßige strukturelle Elemente aufweisen, einordnen zu können, wurden die Begriffe der Turns oder Bends eingeführt. Venkatachalam definierte als Erster 6 verschiedene β-Turn-Typen[64].
Lewis et al. fügten später 5 weitere hinzu[65]. Ursprünglich bezeichnete man als β-Turn eine Region in einem Protein,

das 4 aufeinander folgende Aminosäurereste enthält, die so angeordnet sind, daß die Polypeptidkette in einem Winkel von nahezu 180° zu sich selbst zurückkehrt. Dadurch entsteht die für Proteine typische globuläre Gestalt[62]. Der Name ß-Turn resultiert aus der nahen Verwandtschaft dieses Strukturelements zur ß-Faltblattstruktur, weil die Aminosäuren der Peptidkette vor bzw. nach der Biegung antiparallel zueinander angeordnet sind[64,66]. Unter Einbeziehung von N-terminalen Schutzgruppen (z.B. Acetyl- oder Urethan-Gruppen) lassen sich analog auch Tripeptide klassifizieren. In Tabelle 1 sind die (φ/ψ)-Winkelkombinationen der 11 ß-Turn-Typen zusammengestellt[62,67]. Abbildungen verschiedener ß-Bends finden sich in einer ganzen Reihe von Publikationen[62,66-69]. Zur Prüfung, ob ein ß-Turn ausgebildet wird, läßt sich u.a. folgende Definition verwenden: Tetrapeptide, deren $\alpha C(i) - \alpha C(i+3)$ Abstände kleiner oder gleich 7Å sind, und die nicht in einer helikalen Region liegen, werden als ß-Turns bezeichnet. Eine Wasserstoffbrücke liegt zudem dann vor, wenn der Abstand O(i).....N(i+3) $\leq$ 3.5Å ist[62].

Tabelle 1. Klassifizierung der ß-Bend-Typen mit Hilfe der Torsionswinkel φ und ψ[62,67].

ß-Turn Typ	φ_2	ψ_2	φ_3	ψ_3
I	-60	-30	-90	0
I'	+60	+30	+90	0
II	-60	+120	+80	0
II'	+60	-120	-80	0
III	-60	-30	-60	-30
III'	+60	+30	+60	+30
IV	Ein Turn, bei dem mindestens 2 der obigen Winkel um wenigstens 40° abweichen			
V	-80	+80	+80	-80
V'	+80	-80	-80	+80
VI	Ein cis-Prolin an Position 3			
VII	Eine Schleife in der Proteinkette hervorgerufen durch $\psi_2 \approx 180°$ und $\lvert \varphi_3 \rvert < 60°$ oder $\lvert \psi_2 \rvert < 60°$ und $\varphi_3 \approx 180°$.			

Aus den Winkelwerten der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß eine Folge mehrerer ß-Turns III identisch mit einer 3_{10}-helikalen Konformation ist (C_{10}-Konformation). In den letzten Jahren wurde die Einteilung der Turns beträchtlich erweitert. Der γ-Turn z.B. ist eine C_7-Konformation mit Winkelkombinationen von φ = 70 bis 85 und ψ = -60 bis -70°[67,70,71]. Auch eine gestreckte C_5-Konformation, die dementsprechend über eine H-Brückenbindung einen pentagonalen Ring bildet, sowie eine C_8-(δ-Turn), C_{11}-(ϵ-Turn) und schließlich eine C_{13}-(α-Turn)-Konformation wurden klassifiziert[69]. In Zusammenhang mit den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Verbindungen sind die ß-Bends von besonderem Interesse, weil die α-Aminoisobuttersäure (Aib) einen stark stabilisierenden Effekt auf sie ausübt[72].

II.3. Wasserstoffbrückenbindungen

H-Brücken spielen in Peptiden und Proteinen eine wesentliche Rolle und sind für die Ausbildung der Sekundärstrukturen von größter Bedeutung. In dieser Verbindungsklasse am weitesten verbreitet sind Wasserstoffbrücken zwischen N-H- und C=O-Gruppen[73]. Es sind aber auch sehr wohl -OH.....O=C-Brücken bekannt, die dann gebildet werden, wenn z.B. das C-terminale Ende eines Peptides nicht verestert ist, oder, wenn eine Seitengruppe eines Aminosäurerestes eine Hydroxylgruppe trägt, oder, wenn ein entsprechendes Lösungsmittel am H-Brückenbindungsschema teilnimmt[69].
N-H.....N-Brücken sind im Verhältnis zu den erstgenannten Typen selten, werden aber durchaus beobachtet[69,74]. Neben Sauerstoff und Stickstoff kommen als Akzeptor auch S, F, Cl, Br und Anionen in Frage. Auch C-H.....O, C-H.....N und C-H.....Cl Brückenbindungen werden seit neuerer Zeit diskutiert[75]. Außerdem sind eine Reihe gegabelter Wasserstoffbrückenbindungen bekannt[39,69,76]. Da das O-Atom einer Amidgruppe ein viel stärkerer Protonenakzeptor als das O-Atom

einer Carboxy-Gruppe ist, werden oft gegabelte O-H.....O (Amid) und N-H.....O(Amid) H-Brücken formiert, obwohl im allgemeinen die Teilnahme der maximalen Anzahl von Proton-Akzeptoren am Wasserstoffbindungsschema bevorzugt ist[77]. Das wichtigste geometrische Kriterium für das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke ist die Verkürzung des Abstandes zwischen Proton und Akzeptoratom gegenüber der Summe der entsprechenden Van der Waals Radien[78] gemäß folgender Gleichung: $d(H.....A) < W_H + W_A$ [79]. Dabei sind W_H bzw. W_A die Van der Waals Radien von Wasserstoff bzw. des Akzeptors. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Van der Waals Radien zeigt Tabelle 2 [80].

Tabelle 2. Einige Van der Waals Atom-Radien[80].

H	1.20 Å	S	1.80 Å
C	1.70 Å	F	1.47 Å
N	1.55 Å	Cl	1.75 Å
O	1.52 Å	Br	1.85 Å

Der Wert für Wasserstoff sollte, wenn er kovalent an elektronegative Atome (wie z.B. O) gebunden ist, auf 1.0Å verkürzt werden[75,81]. Hamilton und Ibers[78] haben nachgewiesen, daß bei einer H-Brücke der Abstand zwischen Wasserstoff und Akzeptor beträchtlich kürzer ist, als die Summe der Van der Waals Radien, so daß folgende Gleichung resultiert: $d(H.....A) < W_H + W_A - \Delta x$ [82]. Ein guter Wert für Δx wird mit 0.2Å angegeben[79]. Untersuchungen an Proteinen haben ergeben, daß die Wasserstoffbrückenbindungslängen im Normalfall noch um einiges kürzer sind, als der obigen Gleichung entspräche. Zahlenwerte liegen im System N-H.....O=C bei 2.9 ± 0.1Å, während für das System O-H.....O=C ein Bereich von 2.8 ± 0.1Å gefunden wird[56].

Das zweite, wichtige geometrische Kriterium für eine H-Brücke ist die Größe des Winkels θ(D-H.....A). Der minimal mögliche Wert für θ liegt bei 90°[75]. Andere Autoren diskutieren einen ganzen Bereich: 110° $\leq \theta \leq$ 180°[79]. Der Winkel θ kann demnach ziemlich stark variieren, er sollte jedoch ohne substantiellen Energieverlust für die H-Brücke nicht wesentlich kleiner als 150° sein[83]. Elektrostatische Berechnungen zeigen, daß eine Winkelabweichung vom Idealwert (180°) um 20° die Bindungsenergie um ca. 10% verringert[56].

II.4. Dipolmomente

Aus der Geometrie und den Elektronegativitätsunterschieden in der ebenen Peptidbindung ergibt sich gemäß Abb. 5 ein beträchtliches Dipolmoment von 3.5D pro Peptideinheit[84]. Dipole, die Wasserstoffbrücken zur Folge haben, versuchen sich aneinanderzureihen. Dabei sollte die Linearität der H-Brücken nicht mit deren Verknüpfung in Reihe verwechselt werden[56].

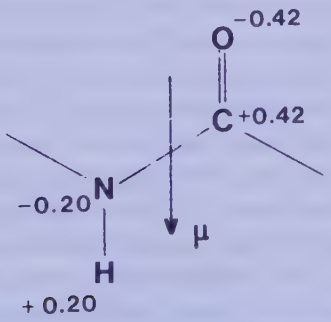


Abb. 5. Dipolmoment einer Peptideinheit (Die Zahlenwerte geben die Atomladungen in Einheiten der Elementarladung an)[84].

In der α-Helix sind die Dipolmomente nahezu parallel zur Helixachse mit einer axialen Komponente von ca. 97% angeordnet[84]. Die kooperative Wechselwirkung durch die Wasserstoffbrücken in der α-Helix bewirkt einen Anstieg des Dipolmomentes auf bis zu 5D[85], was unter Annahme einer α-Helix bestehend aus 13 Aminosäuren zu einem Makrodipolmoment von ca. 65D führen müßte[86]. Direkte Messungen des Moleküldipolmoments von Alamethicin ergaben je nach Lösungsmittel Werte zwischen 67D und 75D[87,88]. Neuere Berechnungen der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen den α-Helix Dipolen des Undekapeptids $\underline{\underline{10}}$ als Modellpeptid bestätigten ihre signifikante Rolle für die Ausbildung der Sekundärstruktur globulärer Proteine[89].

II.5. Absolutkonfigurationsbestimmungen

Seit es Bijvoet und Mitarbeitern erstmals gelungen ist, mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse am Beispiel des Natrium-rubidium-Tartrats und des Isoleucin-Hydrochlorids die Absolutkonfiguration optisch aktiver Verbindungen zu bestimmen[90], ist dies eine der Hauptaufgaben der Röntgenstrukturanalyse geworden. Zufällig erwies sich damals die konventionelle Fischer'sche Zuordnung als die richtige[91]. Die Methode von Bijvoet nutzt die Aufhebung des Friedel'schen Gesetzes ($F_{hkl} = F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$) aufgrund anomaler Streuung der Atome aus. Die anomale Dispersion entsteht, wenn die Wellenlänge λ der Röntgenstrahlung in die Nachbarschaft einer Absorptionskante irgendeiner Atomart, die in der Kristallstruktur enthalten ist, fällt[92]. Durch Wahl einer geeigneten Wellenlänge lassen sich diese Effekte so verstärken, daß durch Vergleich einiger Strukturfaktoren, bei denen sich $|F_{hkl}|^2$ und $|F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}|^2$ deutlich voneinander unterscheiden, mit den experimentellen Werten $|F_{hkl}|^2_{exp}$ bzw. $|F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}|^2_{exp}$, zugunsten einer bestimmten

Absolutkonfiguration entschieden werden kann[93,94]. Eine weitere gebräuchliche Methode zur Absolutkonfigurationsbestimmung, die keinen zusätzlichen experimentellen Aufwand erfordert, ist die Berechnung der Strukturfaktoren für beide mögliche Konfigurationen. Die richtige Konfiguration sollte den niedrigeren R-Faktor ergeben[94]. Für diesen sog. Hamilton-Test läßt sich aus Tabellen die Signifikanz bestimmen, mit der eine Konfiguration die richtige ist[95]. Die Grenzen der Absolutkonfigurationsbestimmung, vor allem wenn ein Molekül nur die leichten Atome C, H, N, O enthält (die kaum anomale Dispersionseffekte zeigen), werden von Rabinovich und Hope beschrieben. Sie kommen zu dem Schluß, daß in diesen Fällen nur die Bijvoet-Methode zu Aussagen mit hoher statistischer Verläßlichkeit führt[96].

II.6. Porenbildung

Durch die Entdeckung der Bildung spannungsabhängiger Poren in künstlichen und biologischen Membranen durch Alamethicin[97,98], Suzukacillin[99] und am C-terminalen Ende modifiziertem Trichotoxin A40[100,101], sowie durch eine Reihe weiterer, Aib enthaltender Polypeptide[102-105], entstand ein besonderes Interesse an der Aufklärung der Mechanismen bei der Transmembran-Kanal-Bildung. Der erste Versuch die beobachteten Phänomene zu erklären, wurde 1974 durch die Entwicklung des sog. "barrel stave"-Modells gemacht[106,107]. Danach führt die gegenseitige elektrostatische Abstoßung parallel angeordneter, molekularer Dipole zur Entstehung wassergefüllter Poren, durch deren Inneres der Ionentransport von der einen zur anderen Seite einer Membran erfolgt. In der Folgezeit wurde eine Reihe weiterer Modelle entwickelt, die alle davon ausgehen, daß die Leitfähigkeitscharakteristika aus der Aggregation von Peptidmolekülen

unter Ausbildung wäßriger Kanäle resultieren[108]. Die einzelnen, diskreten Leitwerte sind dann die Folge entweder einer Änderung der Monomerenzahl pro Aggregat[109], oder der Konformation innerhalb der Monomeren[50,110,111].
Für den Flip-Flop-Gating-Mechanismus[109], einer Weiterentwicklung des "barrel stave"-Modells[106,107], spricht die Tatsache, daß mit einer Erhöhung der Leitfähigkeit auch eine Vergrößerung des Porendurchmessers einhergeht[112], was allein durch Konformationsänderungen nur ungenügend erklärbar ist. In der Tat ist die niedrigste Leitwertstufe des Alamethicins undurchlässig für Ca^{2+} und Cl^-, während die höheren Zustände sogar für große Ionen wie Tris-H^+ (Radius 3Å) und $HEPES^-$ (Radius 3.3Å) durchlässig sind [112,113]. Voraussetzung für das Entstehen von Poren ist ein Umorientieren (Flip Flop) - von ursprünglich wegen des Dipolmomentes antiparallel angeordneten Monomeren - in parallel ausgerichtete Molekülgruppen bei Anlegen einer Spannung. Innerhalb eines solchen Aggregats stoßen sich benachbarte gleichsinnige Dipole ab, wodurch ein Hohlraum entsteht, in den Solvensmoleküle und Ionen einfliessen können[109].
Bei hohen Ionenstärken sind Ionen nur wenig solvatisiert und haben dementsprechend nur einen kleinen effektiven Radius, während der Radius der bei niedrigen Ionenstärken stark solvatisierten Ion-Gegenion-Wolken (Debye'scher Radius) beträchtlich größere Werte annimmt (z.B. hat ein 1:1-Salz wie KCl bei 0.1 molarer wäßriger Lösung einen Radius von 9.6Å, bei 0.01 molarer wäßriger Lösung beträgt der Debye'sche Radius bereits 30.4Å[114]). In Übereinstimmung damit werden bei hohen Ionenstärken nur kleine Poren beobachtet, bei niedrigen Ionenstärken dagegen sind ausschließlich große Poren stabil[109].
Über die Dimensionen der verschiedenen Poren herrscht in der Literatur noch keine einhellige Meinung. Die minimale, für ionophore Aktivitäten notwendige Helixlänge liegt bei nur 5 Aminosäuren (3_{10}-Helix), wobei längere Peptide mit 10-20 Aminosäuren (α-Helix) aktiver sind als kürzere[108]. Alamethicin, das zwischen Pro(2) und Pro(14) α-helikal ist, erfüllt diese Bedingungen genau[50]. Nimmt man eine Ganghöhe

von 1.5Å für eine α-Helix an, so ergibt sich bei 13 Aminosäuren eine effektive Länge von ca. 20Å, was in der Größenordnung eines solvensfreien Bilayer-Systems liegt[109,115]. Alternativ dazu wird eine Kanallänge entlang der Oligomerachse von 32Å diskutiert[50].

Für die Anzahl an Monomeren innerhalb eines Aggregates werden Werte zwischen 3 und 12 Molekülen angegeben, wobei einmal die oktamere[50], ein anderes Mal die hexamere[109] Kanalstruktur als am günstigsten erachtet wird.

III. Experimenteller Teil

III.1. Allgemeines zu den Röntgenstrukturanalysen

Neben den im Rahmen dieser Arbeit röntgenographisch untersuchten Oligopeptiden (vgl. S. 4) wurden bisher schon eine ganze Reihe von Röntgenstrukturanalysen an Aib-haltigen Peptiden durchgeführt. Abgesehen von Aib-Peptid-Übergangsmetallkomplexen[116] und cyklischen Aib-Peptiden[117] enthält die Tabelle A1 des Anhangs eine vollständige Sammlung sämtlicher Aib-haltiger Peptide, deren Röntgenstruktur bis zum September 1983 aufgeklärt werden konnte zusammen mit der jeweiligen Literaturstelle und den Torsionswinkeln φ, ψ und ω, sofern sie in den Publikationen angegeben sind.

Buerger-Präzessionsaufnahmen wurden auf einer Huber-Röntgenkamera angefertigt. Die Intensitätsmessung erfolgte auf einem automatischen 4-Kreis-Diffraktometer (CAD-4, Enraf-Nonius, Delft) mit einem Graphitmonochromator bei Raumtemperatur. Mit den Daten wurde eine Lp-Korrektur durchgeführt, während Absorptionsfehler in allen Fällen vernachlässigt wurden. Zur Strukturlösung wurden mit Ausnahme des N-Chloracetyl-D-isovalins 1 (Patterson-Methode) Direkte Methoden (MULTAN 80)[118] verwendet. Zur Verfeinerung diente das Programmpaket SHELX 76[119]. Dabei wurden Nichtwasserstoffatome mit Ausnahme von Lösungsmittelatomen mit anisotropen Temperaturfaktoren versehen, während alle Wasserstoffatome isotrop verfeinert wurden, und zwar, wenn im Text nicht anders vermerkt, als starre Gruppen mit einem fixen C-H-Abstand von 0.96 Å. Zu Winkel- und Ausgleichsebenenberechnungen wurde das Programm XANADU (J. Roberts und G. M. Sheldrick), zur Herstellung der Plots das Programm PLUTO (S. Motherwell) verwendet.

Die Lp-Korrektur erfolgte mit dem Programm LPKORR (U. Müller). Die benötigten Streufaktoren stammen von Cromer und Mann[120], die Werte f' und f'' von Cromer und Liberman[121].
Alle Berechnungen wurden am Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen auf den beiden Großrechnern TR 440 bzw. UNIVAC 1100/80 durchgeführt.
Die Nomenklatur der beschriebenen Moleküle entspricht Vorschlägen der IUPAC IUB-Kommission[60,122].

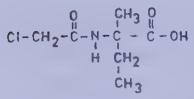
Zusätzliches Material, wie z.B. Strukturfaktorlisten oder Wasserstoffatomkoordinaten, ist auf Anfrage vom Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik (FIZ), D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2 (für die Strukturen 1, 4, 5, 6, 8, 9 und 10) bzw. von der British Library Lending Division, The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, England (für die Strukturen 2, 3 und 7) oder vom Autor erhältlich.

III.2. N-Chloracetyl-D-isovalin 1

Isovalin gehört wie Aib zu den in der Natur selten vorkommenden Aminosäuren. Statt zwei Methylgruppen trägt es eine Methyl- und eine Ethylgruppe am α-C-Atom (2-Ethylalanin). Es wurde als Bestandteil der Peptidantibiotika Suzukacillin A und B, Trichotoxin A40, Antiamoebin und Emerimicin nachgewiesen. Die Synthese des Derivats erfolgte durch H. Brückner[123]. Die gaschromatographische Bestimmung der D-Konfiguration des Isovalins[124] in den genannten Antibiotika konnte mit Hilfe des Hamilton-Tests bei der Röntgenstrukturanalyse mit einer Wahrscheinlichkeit von 99.5 % als richtig bestätigt werden[51,76]. Die wichtigsten Röntgenparameter sind in Tabelle 3 zusammengestellt, Abbildung 6 zeigt die beiden unabhängigen Moleküle

pro asymmetrischer Einheit mit der Atomnummerierung.

Tabelle 3. Röntgenstrukturdaten von N-Chloracetyl-D-isovalin 1.



Summenformel:	$C_7H_{12}NO_3Cl$	μ = 3.19 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	monoklin	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_1$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 10.675(6) Å	Reflexe:	3720
	b = 7.698(4)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 11.739(2)	Reflexe:	1890 (F>0)
	ß = 97.32 (4)°	scan-Methode:	ω/θ
	Z = 4	θ -Bereich:	3-70°
Volumen:	956.8 $Å^3$	R-Faktor:	0.0718
Molekülmasse:	193.63	R_G-Faktor:	0.0991
Dichte:	1.344 $Mg \cdot m^{-3}$	Elektronendichte in	
Kristallgröße:	0.5 x 0.5 x 0.2 mm	letzter Diff.-Fourier-Synthese:	$\leq$ 0.27e/$Å^3$

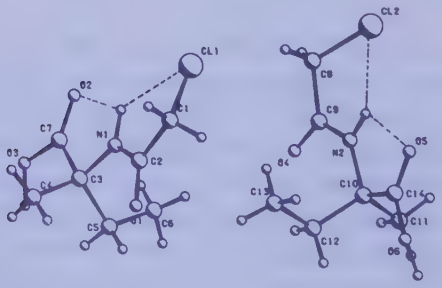


Abb. 6. Perspektivische Darstellung der beiden Moleküle N-Chloracetyl-D-isovalin 1 pro asymmetrische Einheit. Intramolekulare H-Brücken sind gestrichelt.

Aus Abb. 6 ist ersichtlich, daß 1 ein intramolekulares, gegabeltes Wasserstoffbrückenbindungssystem ausbildet, das aus je 2 pentagonalen Ringen besteht. Offensichtlich besteht eine anziehende Wechselwirkung zwischen den Dipolen O = C bzw. Cl - C auf der einen Seite und dem H - N-Dipol auf der anderen Seite. Diese Wechselwirkung wird sicher sterisch begünstigt durch die voluminösen Seitengruppen am α-C-Atom. Aus den genannten Gründen wird die beobachtete Konformation auch als C_5-Konformation bezeichnet[69]. Sowohl die Winkel N(1)-C(3)-C(7) bzw. N(2)-C(10)-C(14) (103.2 bzw. 105.2°, Idealwert: 109.5°) als auch die Winkel C(1)-C(2)-N(1) bzw. C(8)-C(9)-N(2) (118.2 bzw. 116.9°, Idealwert: 120.0°) sind beträchtlich komprimiert.

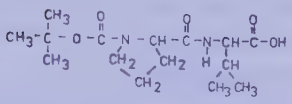
Wie zu erwarten ist diese Art von intramolekularer H-Brücke sehr schwach. Die Abstände H(1).....O(2) (2.11Å) bzw. H(2)... ...O(5) (2.10Å) liegen an der Obergrenze des Bereiches, der eine Wasserstoffbrücke anzeigt, werden aber in anderen C_5-Strukturen mit vergleichbarer Länge gefunden[69]. Für die Abstände zwischen H(1) und Cl(1) (2.44Å) bzw. zwischen H(2) und Cl(2) (2.43Å) gilt dasselbe. Im Kristall sind die beiden Moleküle je asymmetrischer Einheit zu linearen Ketten entlang [010] miteinander verknüpft. Eine intermolekulare H-Brücke O(3).....O(1)' = 2.588Å ist für diese Anordnung verantwortlich, während in entgegengesetzter Richtung eine zweite Wasserstoffbrückenbindung wirksam ist (O(6).....O(4)' = 2.580Å; Symmetriebeziehung: x,1+y,z bzw. x,y-1,z), so daß insgesamt antiparallele Ketten resultieren, zwischen denen nur Van der Waals-Kräfte wirken[51,76].

Die Atomkoordination von 1 sind in Tabelle A2, Bindungslängen und -winkel in Tabelle A3 des Anhangs zusammengestellt.

III.3. Boc-L-Pro-D-Val-OH 2

Das Dipeptidsegment -L-Pro-L-Val- ist sowohl in der Sequenz von Alamethicin F30 als auch in derjenigen von Suzukacillin A enthalten (vgl. Abb. 1, Seite 2). Während der Synthese von Alamethicin F30 wurde eine auffallend hohe Tendenz zur Razemisierung bei dem Dipeptid Boc-L-Pro-L-Val-OH beobachtet[125]. Wie Modellbetrachtungen zeigen, besitzt das Boc-L-Pro-L-Val-OH Diastereomer eine Peptidbindung, die bevorzugt von der einen Seite von Solvensmolekülen angegriffen werden kann, während die andere Seite durch die lipophilen Seitengruppen abgeschirmt wird. Bei der Razemisierung nach Aktivierung über die cyklische Oxazolinon-Form ist aus diesem Grund die Ringöffnung in Richtung des Boc-L-Pro-D-Val-OH Diastereomers eindeutig bevorzugt[126]. Brauchbare Kristalle wurden aus einer Mischung von Essigester/Petrolether (40-60°C) erhalten[125]. Die kristallographischen Daten von 2 sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4. Röntgenstrukturdaten von Boc-L-Pro-D-Val-OH 2.



Summenformel:	$C_{15}H_{26}N_2O_5$	μ = 0.639 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	orthorhombisch	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 9.426(1) Å	Reflexe:	3510
	b = 11.876(1)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 16.085(1)	Reflexe:	3027 (F>0)
	Z = 4	scan-Methode:	ω/θ
Volumen:	1800.6 $Å^3$	θ-Bereich:	3-70°
Molekülmasse:	314.38	R-Faktor:	0.049
Dichte:	1.160 $Mg \cdot m^{-3}$	R_G-Faktor:	0.049
Kristallgröße:	0.4 x 0.4 x 0.2 mm	Elektronendichte in letzter Diff.-Fourier-Synthese:	< 0.23 $e/Å^3$

Während der Verfeinerung wurden den im Prolinring enthaltenen Wasserstoffatomen sowie dem H-Atom der Hydroxylgruppe keine Beschränkungen auferlegt. Allerdings wurde allen H-Atomen ein gemeinsam zu verfeinernder Temperaturfaktor zugewiesen. Außerdem mußten 3 extinktionsgeschädigte Reflexe eliminiert werden.
Abbildung 7 zeigt perspektivisch ein Molekül 2 zusammen mit der Atombezifferung.
Kürzlich wurde die Röntgenstruktur des L,L-Diastereomers L-Pro-L-Val-OH·H_2O, das am N-terminalen Ende im Gegensatz zu 2 ungeschützt ist, bestimmt[127]. Die dabei beobachtete Fehlordnung in der C^{γ}-Position des Pyrrolidinrings (vgl. Atom C(7) gemäß Nummerierungsschema der Abb. 7) konnte bei 2 nicht gefunden werden.

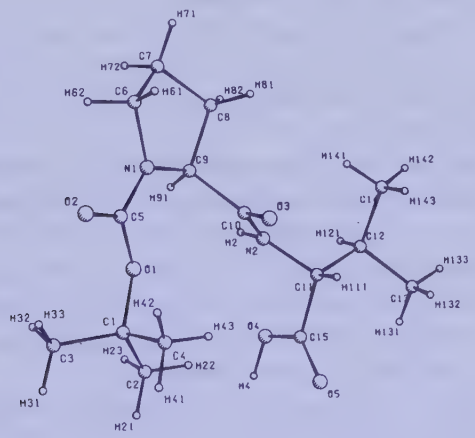


Abb. 7. Perspektivische Darstellung von Boc-L-Pro-D-Val-OH 2.

Durch die Aufspaltung der C^{γ} - Atomlage in zwei gleichberechtigte Positionen, von denen die eine unterhalb, die andere oberhalb der von den restlichen 4 Pyrrolidinring-Atomen gebildeten Ebene liegt, entsteht eine envelope (C_s) Konformation mit C^{γ} in der endo-Form relativ zur Carbonylgruppe

des Prolins und $C^{\gamma'}$ entsprechend in der exo-Form[127]. Ähnliche Fehlordnungen konnten auch schon in anderen Oligopeptiden, die Prolinreste enthalten, nachgewiesen werden[128,129]. Neuere Untersuchungen zum Fehlordnungsverhalten von Furanose- und Prolin-Ringen führten zur Einteilung von Fehlordnungen in zwei Typen[130]:

I. Drei von fünf Ringatomen sind geordnet (d.h. im allgemeinen sind C^{β} und C^{γ} im Kristall fehlgeordnet, oder mit anderen Worten, ein endozyklischer Bindungswinkel ist konstant).

II. Vier der fünf Ringatome sind im Kristall fixiert (außer C^{γ}, oder ein endozyklischer Torsionswinkel ist konstant).

Das häufigere Auftreten von Fehlordnungen im Prolin-Ringsystem ist auf dessen -gegenüber dem Furanose-Ring größerer Flexibilität zurückzuführen. Tatsächlich werden in Prolinhaltigen Polypeptiden kaum Veränderungen der backbone-Torsionswinkel beobachtet (max. 10°). Daraus wird gefolgert, daß die starke Tendenz des Prolin-Restes zur ß-Turn-Bildung seine Ursache in der dadurch nahezu uneingeschränkten Ringbeweglichkeit hat[130].

Wie Tabelle A4, in der die Atomkoordinaten zusammen mit den Temperaturfaktoren von $\underline{2}$ aufgelistet sind, zeigt, ist die thermische Bewegung der Prolin-Ringatome C(6), C(7) und C(8) nicht besonders stark ausgeprägt, so daß in $\underline{2}$ auch keine versteckte Fehlordnung aufgrund übermäßig hoher Temperaturfaktoren beobachtbar ist. Die Bindungslängen und -winkel von $\underline{2}$ sind in Tabelle A5 zusammengestellt.

Wie nicht anders zu erwarten, wurde in dem Dipeptid keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung gefunden. Allerdings sind im Kristallverband zwei starke intermolekulare H-Brücken ausgebildet (Abb. 8). Zum einen geschieht das zwischen N(2) und O(3)' (2.880 Å; Symmetriebeziehung: 0.5+x, 1.5-y, 1-z), zum anderen zwischen O(4) und O(2)' (2.659 Å; Symmetriebeziehung: 1.5-x, 2-y, -0.5+z).

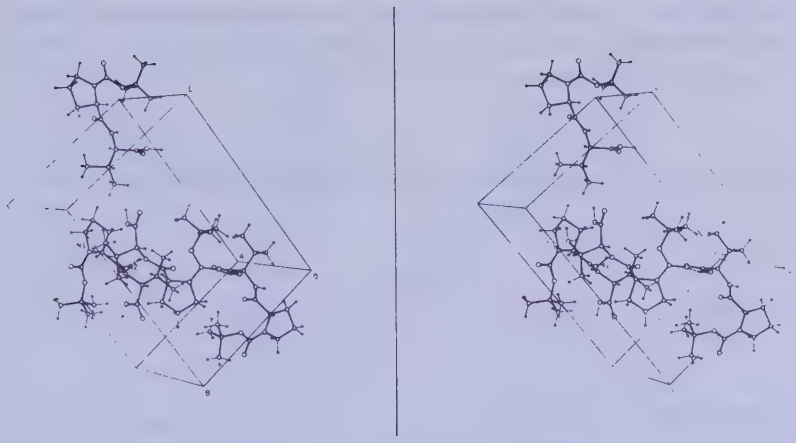


Abb. 8. Stereobild der Kristallpackung von Boc-L-Pro-D-Val-OH 2. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch gestrichelte Linien angedeutet.

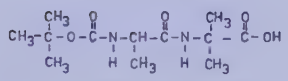
Durch die beiden intermolekularen H-Brücken werden die Moleküle zu parallelen Schichten in der $\overline{ac}$-Ebene verknüpft. Zwischen den Schichten, also entlang der b-Achse, treten nur hydrophobe Wechselwirkungen auf.

III.4. Boc-L-Ala-Aib-OH 3

Die Sequenzfolge -L-Ala-Aib- ist ein in der Primärstruktur der membranmodifizierenden Peptidantibiotika vom Peptaibol-Typ weit verbreiteter Baustein (vgl. Abb. 1, Seite 2). Die Synthese des Dipeptids erfolgte durch H. Schmitt[125] und K.-P. Voges. Brauchbare Einkristalle konnten durch langsames Verdunsten aus methanolischer Lösung erhalten werden. Die wichtigsten kristallographischen Daten sind in Tabelle 5

aufgeführt. Atomkoordinaten und Temperaturparameter, sowie Bindungslängen und -winkel sind den Tabellen A6 bzw. A7 des Anhangs zu entnehmen.

Tabelle 5. Röntgenstrukturdaten von Boc-L-Ala-Aib-OH 3.



Summenformel:	$C_{15}H_{22}N_2O_5$	μ = 0.057 mm^{-1} (MoKα)	
Kristallklasse:	monoklin	λ = 0.7107	
Raumgruppe:	$P2_1$	Zahl der gemessenen Reflexe:	2904
Gitterkonstanten:	a = 5.434(7) Å	Zahl der symm. unabh. Reflexe:	2591 (F>0)
	b = 18.765(7)	scan-Methode:	ω/θ
	c = 7.699(3)	θ -Bereich:	3-25°
	β = 99.66 (5)°	R-Faktor:	0.046
	Z = 2	R_G-Faktor:	0.046
Volumen:	773.9 $Å^3$	Elektronendichte in letzter Diff.-Fourier-Synthese:	< 0.25e/$Å^3$
Molekülmasse:	274.32		
Dichte:	1.18 $Mg \cdot m^{-3}$		
Kristallgröße:	0.6 x 0.25 x 0.3		

Während der Verfeinerung wurden die H-Atome mit einem gemeinsamen, isotropen Temperaturfaktor versehen. Der Ausschluß von insgesamt 14 starken Reflexen mit niedrigen Beugungswinkeln war wegen beträchtlicher Extinktionseffekte notwendig. Abb. 9 zeigt perspektivisch ein Molekül 3 mit der Atomnummerierung.

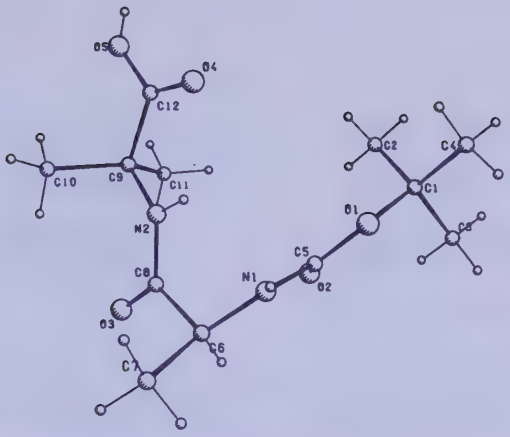


Abb. 9. Perspektivische Darstellung von Boc-L-Ala-Aib-OH 3.

Eine ausführliche Diskussion der geometrischen Verhältnisse in dem Dipeptid 3 im Vergleich zu den anderen untersuchten Peptiden findet sich in Kapitel IV.
Wie bei 2 liegt auch in 3 keine intramolekulare Wasserstoffbrücke vor. Es wirken jedoch wie dort zwei intermolekulare H-Brücken. Einmal ist die nicht veresterte Hydroxyl-Gruppe des C-terminalen Endes mit O(3) eines Nachbarmoleküls verknüpft (O(5).....O(3)' = 2.581 Å; Symmetriebeziehung: x, y, 1+z). Daraus resultiert auch die lineare Anordnung der Moleküle entlang der c-Achse (Abb. 10). Durch diese starken Gitterkräfte wird möglicherweise eine Aufweitung der Molekülstruktur erreicht, die sich durch Abweichungen der Torsionswinkel φ und ψ von den Idealwerten bemerkbar macht (φ (Aib) = -174.5°; ψ (Aib) = 10.6° gegenüber φ = -60°; ψ = -30° für β-Turn III[131]).

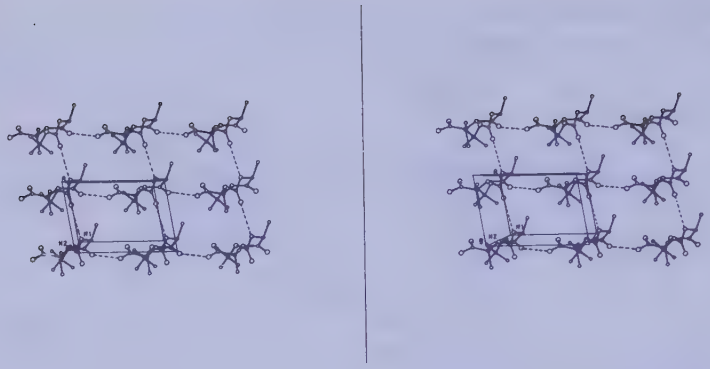


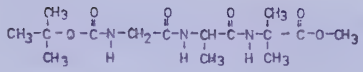
Abb. 10. Stereobild der Molekülpackung von 3 im Kristall. Blickrichtung folgt etwa der b-Achse. Gestrichelte Linien entsprechen H-Brückenbindungen.

Eine zweite, viel schwächere intermolekulare Wasserstoffbrücke (N(1).....O(2)' = 3.133 Å; Symmetriebeziehung: 1-x, y, z) verbindet die Dipeptid-Moleküle entlang der a-Achse, so daß im Endeffekt ein zweidimensionales Netzwerk parallel zur $\overline{ac}$-Ebene entsteht (Abb. 10).

III.5. Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe 4

Im Rahmen der Synthese eines membranmodifizierenden Nonadekapeptid-Analogen des Alamethicins[19,132] konnte das Tripeptid 4 kristallin erhalten werden. Tabelle 6 enthält die wichtigsten Röntgenparameter.

Tabelle 6. Röntgenstrukturdaten von Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe 4.



Summenformel:	$C_{15}H_{27}N_3O_6$	μ = 0.678 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	orthorhombisch	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$	Zahl der gemessenen Reflexe:	2165
Gitterkonstanten:	a = 10.043(3) Å	Zahl der symm. unabh. Reflexe:	1859 (F>0)
	b = 11.590(5)	scan-Methode	ω/θ
	c = 16.779(1)	θ -Bereich:	3-70°
	Z = 4	R-Faktor:	0.043
Volumen:	1953.1 $Å^3$	R_G-Faktor:	0.037
Molekülmasse:	345.40	Elektronendichte in letzter Diff.-Fourier-Synthese:	< 0.055e/$Å^3$
Dichte:	1.175 $Mg \cdot m^{-3}$		
Kristallgröße:	0.5 x 0.25 x 0.3		

In den Tabellen A8 bzw. A9 (Anhang) sind die gefundenen Atomkoordinaten mit Temperaturfaktoren bzw. Bindungslängen und -winkel aufgelistet. Die Darstellung eines Einzelmoleküls 4 zusammen mit der Atombezifferung ist in Abb. 11 wiedergegeben.

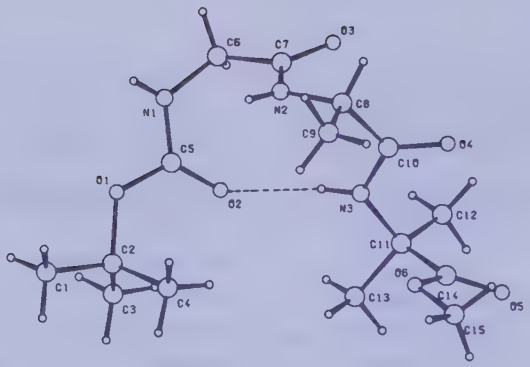


Abb. 11. Perspektivisches Molekülbild von Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe 4.

Das Tripeptid 4 bildet eine ß-Turn III-Konformation mit Torsionswinkeln im Bereich φ = -60°, ψ = -30° und ω = 180° aus. Im einzelnen sind das: $\varphi 1$ = -62.2°, $\psi 1$ = -18.2°, $\omega 1$ = +175.2°; $\varphi 2$ = -60.9°, $\psi 2$ = -31.5°, $\omega 2$ = -172.7°; $\varphi 3$ = +50.7°, $\psi 3$ = +39.5°[51,133]. Wie in Abb. 11 durch die gestrichelte Linie angedeutet ist, besteht zwischen O(2) und N(3) eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung mit einer Länge von 3.087 Å, obwohl der ß-Turns begünstigende Aib-Rest außerhalb der C_{10}-Konformation liegt[133]. Glycyl-Derivate zeigen die größte Tendenz zur Ausbildung von C_5-Strukturen[69]. Kristallstrukturuntersuchungen an dem Dipeptid Boc-Gly-L-Ala-OH[134], dessen Sequenz mit dem N-Terminus von 4 identisch ist, bestätigten dessen C_5-Konformation. Offensichtlich wird durch den Einbau des Aib-Restes als dritte Aminosäure die Konformation umgewandelt, und der energetisch stabile ß-Turn III gebildet.

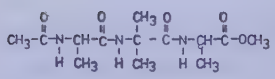
Die beiden intermolekularen Wasserstoffbrücken N(1).....O(4)' 2.911 Å und N(2).....O(3)' 2.943 Å (Symmetriecode für die

Akzeptor-O-Atome: -0.5+x, 1.5-y, 1-z) verknüpfen einzelne Moleküle 4 zu linksgängigen Helices parallel zu [100], zwischen denen ausschließlich hydrophobe Wechselwirkungen wirksam sind.
Eine Absolutkonfigurationsbestimmung mit Hilfe des Hamilton Tests[95] bestätigte die aus der Synthese bereits bekannte L-Konfiguration des Alanins mit einer Wahrscheinlichkeit von ≥ 97.5 %.

III.6. Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe 5

In Alamethicin und seinen Analoga sind Segmente, die aus Ala- und Aib-Resten in alternierender Reihenfolge aufgebaut sind, relativ häufig anzutreffen (Abb. 1, Seite 2). Wegen ihrem Modellcharakter wurden sie bis zum Tetradekapeptid an Polyoxyethylen[13,14] und klassisch bis zum Eikosapeptid (K.-P. Voges und G. Jung, Biopolymers, eingereicht) synthetisiert. In ^{13}C-NMR-Spektren zeigt das Tripeptid 5 eine ungewöhnlich hohe magnetische Nichtäquivalenz der geminalen C^{β}-Aib-Kohlenstoffatome ($d\delta \approx 2.6$ ppm)[123]. Als Grund hierfür wird eine stark geordnete Struktur mit eingeschränkter Konformationsfreiheit des Aib-Restes angenommen. Um nähere Einblicke in die für die Sekundärstruktur verantwortlichen Eigenschaften des Tripeptids 5 zu erhalten, wurde eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt. Tabelle 7 enthält eine Zusammenstellung der verfügbaren Röntgendaten.

Tabelle 7. Röntgenstrukturdaten von Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe 5.



Summenformel:	$C_{13}H_{23}N_3O_5$	μ = 0.056 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	monoklin	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_1$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 10.796(2) Å	Reflexe:	5244
	b = 10.788(3)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 14.625(6)	Reflexe:	1590 ($I \geq 3\sigma(I)$)
	ß = 92.74 (3)°	scan-Methode:	$\omega/2\theta$
	Z = 4	θ -Bereich:	3-60°
Volumen:	1702.5 $Å^3$	R-Faktor:	0.050
Molekülmasse:	301.34	R_G-Faktor:	0.053
Dichte:	1.176 $Mg \cdot m^{-3}$		
Kristallgröße:	0.5 x 0.3 x 0.3		

Brauchbare Kristalle konnten durch Umkristallisation aus einem Methanol/Ether-Gemisch gezüchtet werden[123]. Im Gegensatz zu den anderen, in der vorliegenden Arbeit untersuchten Verbindungen wurde bei 5 ein Teil der Berechnungen mit Hilfe des Programms SDP[135] auf einem PDP 11/60-Rechner der Universität Tübingen durchgeführt[136]. Die Atomkoordinaten sind in Tabelle A10 gesammelt, Tabelle A11 des Anhangs enthält die Bindungslängen und -winkel. Abb. 12 zeigt die beiden voneinander unabhängigen Moleküle von 5 pro asymmetrischer Einheit.

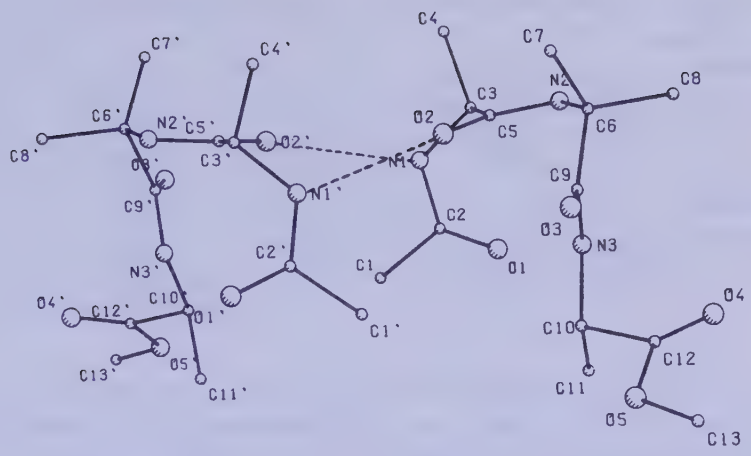


Abb. 12. Perspektivische Zeichnung der beiden Moleküle Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe 5 pro asymmetrischer Einheit. Die gestrichelten Linien entsprechen Wasserstoffbrückenbindungen.

Im Gegensatz zu dem Tripeptid 4 und anderen vergleichbaren Oligopeptiden[23,26] läßt sich bei 5 keine übliche intramolekulare (4⟶1)-H-Brückenbindung feststellen.
Die Abstände zwischen O(1) bzw. O(1)' der Acetylgruppe und N(3) bzw. N(3)' des C-terminalen Alaninrestes sind mit 3.34 bzw. 3.67 Å erheblich größer, als die Werte, die in C_{10}-Konformationen normalerweise vorliegen (3.0±0.1 Å). Dennoch muß unbestreitbar eine intramolekulare Wechselwirkung zwischen den genannten Atomen bestehen, wie sich aus der geometrischen Orientierung der Acetyl-Carbonylgruppe relativ zu den Ala^3-N-H-Gruppen leicht ableiten läßt (vgl. Abb. 12). Überhaupt erscheint es sehr schwierig, die Molekülkonformation nach dem β-Turn Schema (Tab. 1, Seite 10) zu charakterisieren (Tabelle 8).

Tabelle 8. Torsionswinkel in Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe 5.

		φ	ψ	ω
Molekül 1				
	Ala^1	-69.4	+144.6	-178.1
	Aib^2	+58.9	+ 33.4	+173.2
	Ala^3	-61.8	+144.1	-178.9
Molekül 2				
	Ala^1	-72.8	+141.2	+172.0
	Aib^2	+60.4	+ 31.7	+176.7
	Ala^3	-64.6	+152.3	-178.5

Nur der Aib^2-Rest nimmt φ/ψ-Winkelwerte an, die denen eines ß-Turns III' (φ = +60°, ψ = +30°) entsprechen. Die Aufeinanderfolge mehrerer solcher ß-Turns III' führt zu einer 3_{10}^1-Helix-Struktur. Sieht man einmal von der Umkehrung der Vorzeichen bei den φ-Winkeln der Alaninreste - die bei Aib-Peptiden relativ häufig beobachtbar ist - ab, dann fallen hauptsächlich die ψ-Winkelwerte der Alaninreste auf, die mit keinem der 11 ß-Turn-Typen vereinbar sind.
Daß 5 tatsächlich eine ß-Turn-Struktur ausbildet, wird klar, wenn man die Abstände zwischen C(1) und C(10) bzw. C(1)' und C(10)' berechnet. Laut Definition liegt nämlich nur dann ein ß-Bend vor, wenn diese Abstände < 7 Å sind[62]. Da sich diese Definition auf Tetrapeptide bezieht, muß man zur Berechnung Schutzgruppenatome hinzuziehen. Im vorliegenden Falle sind C(1) bzw. C(1)' Teil der Acetyl-Schutzgruppe. Die verwendete Abstandsformel lautet:

$$l = [(\Delta xa)^2+(\Delta yb)^2+(\Delta zc)^2+2ab\Delta x\Delta y\cos\gamma+2ac\Delta x\Delta z\cos\beta+2bc\Delta y\Delta z\cos\alpha]^{1/2} \quad (1)^{94)}$$

und liefert als Ergebnis:

d(C(1).....C(10))	=	5.584 Å
d(C(1)'.....C(10)')	=	5.706 Å

Die Ursache für die starke Aufweitung des ß-Turns in 5 ist wahrscheinlich auf die intermolekularen Wasserstoffbrücken-

bindungen zwischen N(1) und O(2)' bzw. vice versa N(1)' und O(2) (Abb. 12) mit Abständen von 2.94 bzw. 2.85 Å zurückzuführen. Dadurch werden jeweils zwei unabhängige Moleküle einer asymmetrischen Einheit zu Dimeren verknüpft. Solche dimeren Einheiten sind weiterhin durch zwei intermolekulare Wasserstoffbrücken (O(3).....N(2) = 3.01 Å und O(3)'... ..N(2)' = 2.83 Å; Symmetriebeziehung für die jeweils zweiten Atome: 1-x, -0.5+y, 1-z und 1-x, -0.5+y, 2-z) zu einem zweidimensionalen Netzwerk parallel zur $\overline{bc}$-Ebene miteinander verbunden (Abb. 13).

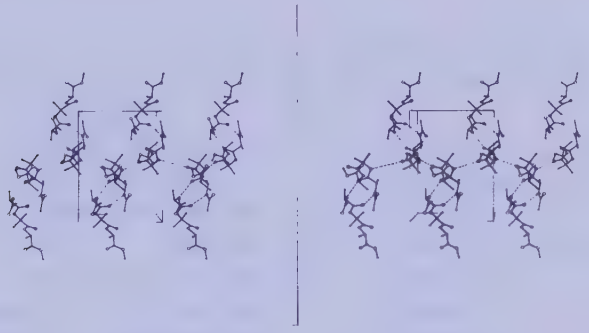


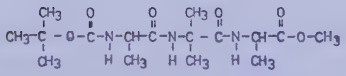
Abb. 13. Kristallstruktur von Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe 5. Blickrichtung ist entlang der a-Achse, H-Brücken sind gestrichelt gezeichnet.

III.7. Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe 6

Die beiden Tripeptide 5 und 6 unterscheiden sich voneinander nur durch die beiden verschiedenen Schutzgruppen am N-Terminus. Durch die Röntgenstrukturanalyse von 6 bestand die Möglichkeit, den Einfluß unterschiedlicher Schutzgruppen auf die Sekundärstruktur von Oligopeptiden zu testen. Da 6 eine ähnlich hohe magnetische Nichtäquivalenz seiner Aib-C^{β}-Atome

($d\delta$ = 1.8 ppm) aufweist wie das Acetyl-Derivat, wurden dazu analoge strukturelle Eigenarten erwartet. Die Röntgenstrukturparameter sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Die Tabellen A12 und A13 des Anhangs enthalten die gefundenen Atomkoordinaten bzw. die wichtigsten Bindungslängen und Winkel.

Tabelle 9. Röntgenstrukturdaten von Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe **6**.



Summenformel:	$C_{16}H_{29}N_3O_6$	μ = 0.677 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	monoklin	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_1$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 11.732(1) Å	Reflexe:	3629
	b = 6.013(1)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 14.195(2)	Reflexe:	3089 (F>0)
	β = 91.76 (1)	scan-Methode:	ω/θ
	Z = 2	θ -Bereich:	3-70°
Volumen:	1000.9 $Å^3$	R-Faktor:	0.047
Molekülmasse:	359.42	R_G-Faktor:	0.044
Dichte:	1.193 $Mg \cdot m^{-3}$	Elektronendichte in	
Kristallgröße:	0.3 x 0.25 x 0.15	letzter Diff.-Fourier-	
		Synthese:	< 0.28e/$Å^3$

Die Synthese erfolgte in guten Ausbeuten nach Oekomonopulos und Jung[132], die Kristallisation von **6** gelang aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Methanol unter Zugabe von Petrolether[137].

Am Ende der Verfeinerung mußten in den letzten Zyklen vier Reflexe wegen Extinktionseffekten eliminiert werden.

Aus Abb. 14, die ein Einzelmolekül 6 mit Atomnummerierung zeigt, ist die (ähnlich wie bei 5) stark aufgeweitete Molekülgestalt ersichtlich. In der Tat ist auch hier der Abstand zwischen O(2) und N(3) mit 3.621 Å erheblich größer, als bei Vorliegen einer normalen intramolekularen 4⟶1-Wasserstoffbrückenbindung zu erwarten wäre, obwohl die Orientierung der C(5)=O(2)- und H(3)-N(3)-Gruppierungen zueinander eine gewisse Wechselwirkung eindeutig indiziert. Eine Wasserstoffbrücke ist in Lösung NMR-spektroskopisch nachweisbar[137].

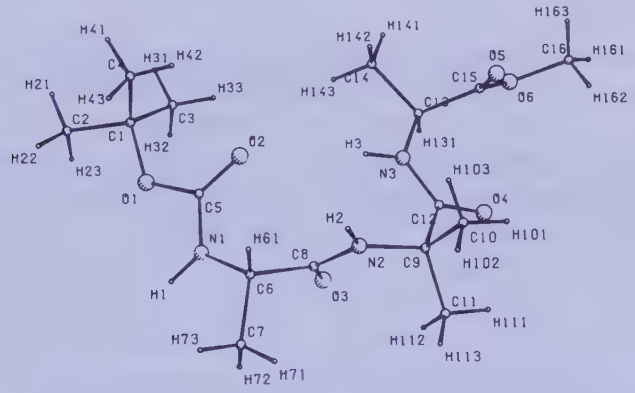


Abb. 14. Perspektivische Darstellung eines Einzelmoleküls von Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe 6.

Die Prüfung mit Hilfe der Gleichung (1)[94], ob 6 eine ß-Turn-Konformation einnimmt, verläuft wie bei 5 positiv:

$$d(O(1).....C(13)) \quad = \quad 6.285 \text{ Å}.$$

Das Kriterium, daß der Abstand $C_\alpha^i.....C_\alpha^{i+3} < 7$ Å sein muß, ist demnach erfüllt, wobei C_α^i in diesem Falle durch O(1) der Boc-Schutzgruppe repräsentiert wird.
Ein Vergleich der Torsionswinkel von 6 (Tabelle 10) mit denen von 5 (Tabelle 8, Seite 34) demonstriert die Analogie der geometrischen Verhältnisse zwischen den beiden Tripeptiden. Abweichungen von maximal ca. 10° lassen sich durch

Unterschiede in den jeweiligen Kristallpackungskräften erklären.

Tabelle 10. Torsionswinkel in Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe 6.

	φ	ψ	ω
Ala[1]	-64.7	+139.5	+166.1
Aib[2]	+66.9	+ 25.0	+170.7
Ala[3]	-56.5	+139.6	-178.2

Zwei starke intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen (N(2).....O(4)' = 2.966 Å; Symmetriebeziehung: x, 0.5+y, z und N(1).....O(3)' = 2.969 Å; Symmetriebeziehung: 1-x, 0.5+y, 1-z) sind allem Anschein nach wie beim Acetyl-Derivat[136] für die Aufweitung des ß-Turns auch hier verantwortlich[137]. Die Verhältnisse sind in Abb. 15 illustriert.

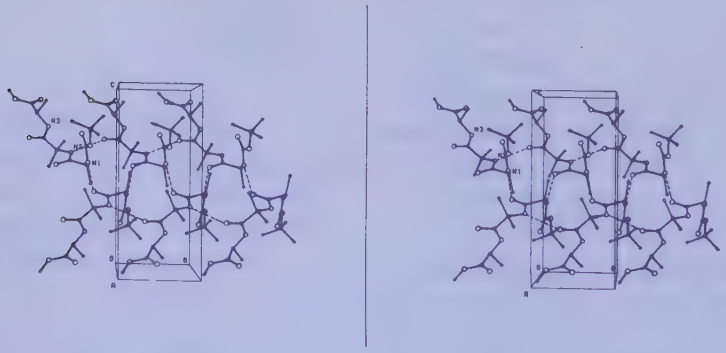


Abb. 15. Kristallstruktur von Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe 6. Blickrichtung ist entlang [100], H-Brücken sind gestrichelt eingezeichnet.

In der $\overline{bc}$-Ebene entsteht dadurch ein zweidimensionales Netzwerk miteinander verknüpfter Tripeptid-Moleküle. Ein weiterer Anhaltspunkt für einen intramolekularen Kontakt zwischen

O(2) und N(3) ist die Tatsache, daß beide Atome am intermolekularen H-Brückenbindungsschema nicht teilnehmen[137]. Ein wichtiges Resultat der Röntgenstrukturanalyse von 6 im Vergleich mit 5 ist, daß die Konformation eines Peptids durch unterschiedliche N-terminale Schutzgruppen unbeeinflußt bleibt. Aus den Tabellen 8 bzw. A11 für 5 sowie 10 bzw. A13 für 6 ist die gute Übereinstimmung der Molekülgeometrien in den beiden Tripeptiden ersichtlich.

III.8. Boc-Aib-L-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe·$2H_2O$ 7

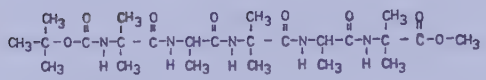
Trotz seiner im Verhältnis zu anderen Ionophoren geringen Größe konnten kürzlich für das Pentapeptid 7 spannungsabhängige, ionenleitende Porenzustände nachgewiesen werden[138,139]. Es ist damit das kürzeste Oligopeptid, das bei mikromolaren Konzentrationen membranmodifizierende Eigenschaften besitzt.

Da der Ersatz von Aminosäureresten wie L-Gln, L-Leu und L-Val in Alamethicin durch L-Alanin keine größeren Auswirkungen auf die Konformation hat, war das Pentapeptid 7 als Baustein für ein Nonadekapeptid-Modell des Alamethicins synthetisiert worden[14,19,132]. Die Sequenzierung des Suzukacillins A ergab für das N-terminale Teilstück 1-5 ebenfalls die Sequenz Aib-Ala-Aib-Ala-Aib (E. Katz, Dissertation 1983).

Die aus diesen Gründen durchgeführte Röntgenstrukturanalyse wurde durch die Züchtung brauchbarer Einkristalle aus einem Methanol/Wasser-Gemisch ermöglicht[132,140].

Für die wichtigsten kristallographischen Daten siehe Tabelle 11. Im Verlaufe der Strukturverfeinerung wurden die Wasserstoffatomlagen der Iminogruppen frei verfeinert, wobei allen H-Atomen ein gemeinsamer Temperaturfaktor zugeordnet wurde. Am Schluß der Verfeinerung mußten zwei extinktionsgeschädigte Reflexe ausgeschlossen werden.

Tabelle 11. Röntgenstrukturdaten von Boc-Aib-L-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe·$2H_2O$ 7.



Summenformel:	$C_{24}H_{43}N_5O_8 \times 2H_2O$	μ = 0.051 mm^{-1} (MoKα)	
Kristallklasse:	orthorhombisch	λ = 0.7107	
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 8.960(2) Å	Reflexe:	3178
	b = 16.534(2)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 21.398(3)	Reflexe:	2195 (F>0)
	Z = 4	scan-Methode:	ω/θ
Volumen:	3170.0 $Å^3$	θ -Bereich:	3-25°
Molekülmasse:	565.67	R-Faktor:	0.068
Dichte:	1.185 $Mg \cdot m^{-3}$	R_G-Faktor:	0.064
Kristallgröße:	0.4 x 0.3 x 0.25	Elektronendichte in letzter Diff.-Fourier-Synthese:	< 0.1 $e/Å^3$

In Tabelle A14 sind die gefundenen Atomkoordinaten zusammengestellt, Tabelle A15 enthält eine Sammlung der Bindungslängen und -winkel.

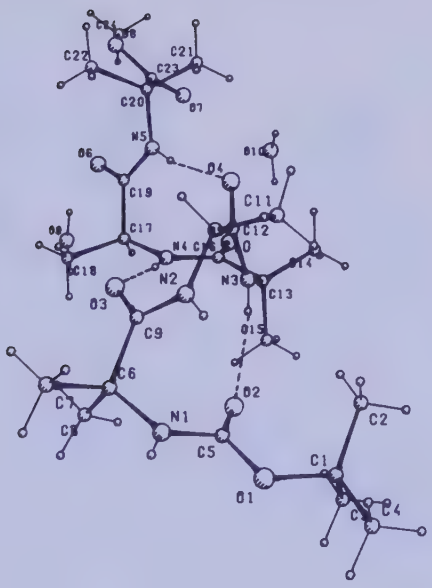


Abb. 16. Perspektivische Darstellung eines Einzelmoleküls Boc-Aib-L-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe·$2H_2O$ 7 mit der Atombezifferung; die gestrichelten Linien entsprechen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen.

Das Pentapeptid 7 nimmt die Konformation einer rechtsgängigen 3_{10}-Helix ein, die aus drei aufeinander folgenden β-Turns III mit drei intramolekularen 4⟶1-Wasserstoffbrückenbindungen besteht (s. Abb. 16). Die Längen dieser H-Brücken (N(3).....O(2) = 2.95 Å, N(4).....O(3) = 2.95 Å und N(5).....O(4) = 3.01 Å) sind ein Indiz für eine reguläre, ideale 3_{10}-helikale Sekundärstruktur.
Ein weiteres Anzeichen für die Regelmäßigkeit der 3^r_{10}-Helix (r steht dabei für rechtsgängig) sind die Torsionswinkelwerte (Tabelle 12). Sie liegen alle in dem für 3^r_{10}-Helices bzw. β-Turns III angegebenen Bereich von $\varphi = -60 \pm 20°$ und $\psi = -30 \pm 20°$[141].

Tabelle 12. Torsionswinkel des Pentapeptids 7.

	φ	ψ	ω
Aib[1]	-51.1	-29.6	+179.0
Ala[2]	-53.6	-29.8	180.0
Aib[3]	-55.3	-25.4	-178.3
Ala[4]	-71.2	-14.1	-168.9
Aib[5]	-50.2	-48.7	—

Aus der Streuung der Winkelwerte läßt sich die Schwierigkeit erkennen, Helixtypen aufgrund der Torsionswinkel zu charakterisieren. Da die φ-Winkel der α-Helix (-57°) und der 3_{10}-Helix (-60°) so nahe beieinander liegen, sind sie als Unterscheidungskriterium völlig ungeeignet. Etwas günstiger sind die Verhältnisse bei den ψ-Winkeln, deren Werte im Idealfall immerhin um 17° differieren (-47° für die α- bzw. -30° für die 3_{10}-Helix).
Eindeutige Aussagen über die Helixart sind demnach letztlich nur aus dem intramolekularen H-Brücken-Schema schlüssig ableitbar.
Durch die Beteiligung zweier Wasser-Moleküle an intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen entsteht ein komplexes H-Brücken-System. Die H_2O-Moleküle ermöglichen sozusagen als Vermittler die Ausbildung von 'longrange'-Brücken zwischen den einzelnen Pentapeptid-Molekülen. Dabei sind sie an folgenden Wechselwirkungen beteiligt: N(2).....O(9)' = 2.91 Å; Symmetriecode: 0.5-x, 2-y, -0.5+z, O(9).....O(10)' = 2.74 Å; Symmetriecode: -1+x, y, z und O(10).....O(5) = 2.83 Å (Abb. 17).
Außerdem ist noch eine am Carbonyl-Sauerstoffatom gegabelte H-Brücke (O(9).....O(6) = 2.95 Å bzw. N(1).....O(6)' = 3.13 Å; Symmetriebeziehung: 0.5-x, 2-y, -0.5+z) erkennbar.

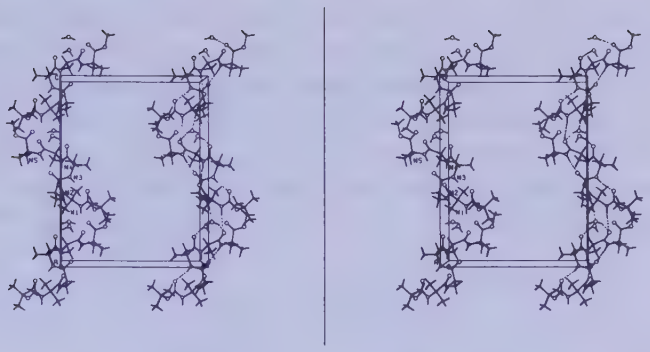


Abb. 17. Stereobild der Kristallpackung von Boc-Aib-L-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe·$2H_2O$ 7. Blickrichtung ist parallel zur a-Achse, intermolekulare Wasserstoffbrücken sind im jeweils rechten Teil der Elementarzelle gestrichelt eingezeichnet.

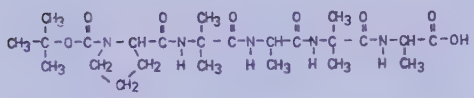
Die letztgenannte H-Brückenbindung (N(1).....O(6)') ist die einzige, die zwei Pentapeptid-Moleküle direkt miteinander verknüpft, während an allen übrigen intermolekularen Wasserstoffbrücken mindestens eines der beiden H_2O-Moleküle beteiligt ist.
Durch die Kopf-Schwanz-Verknüpfung einzelner Moleküle 7 entlang der c-Achse werden linksgängige 'Superhelices' (Abb. 17) gebildet, zwischen denen ausschließlich hydrophobe Wechselwirkungen bestehen[140].
Wie schon erwähnt ist 7 das bisher kürzeste Oligopeptid, bei dem membranmodifizierende Eigenschaften gefunden werden konnten[138]. Da künstliche Lipid-Membranen mindestens ca. 20 Å dick sind[141], müßte ein effektiver Dipol ähnlicher Länge für die Porenbildung vorhanden sein. In einem kürzlich erschienenen Artikel wird die Tendenz zur Bildung von Assoziaten aus Aib-haltigen Peptiden diskutiert[142]. Demnach

liegen Tetrapeptide des Typs Z-$(Aib)_4$-OBu^t in 0.02 M $CHCl_3$-Lösung zu 12 % und Pentapeptide des Typs Z-$(Aib)_5$-OBu^t zu 20 % in dimerisierter Form vor. Bei einer theoretischen Ganghöhe von 2.0 Å innerhalb einer 3_{10}-Helix[56,63] wäre - eine Kopf-Schwanz-Verknüpfung wie bei 7 vorausgesetzt - ein effektiver Dipol von ca. 20 Å Länge zu erwarten, wenn die Membran durch Oligomere überbrückt wird. Damit wäre auch relativ kurzen Oligopeptiden die Möglichkeit gegeben, durch Porenbildung Kanäle in Lipid-Membranen zu erzeugen.

III.9. Boc-L-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH 8

Das Pentapeptid 8 ist als Sequenz 2 bis 6 des N-Terminus von Alamethicin F30 von besonderem Interesse (vgl. Abb. 1, Seite 2). So wurde die Röntgenstrukturanalyse von 8 durchgeführt, auch in Hinblick auf Vergleiche mit den Tripeptiden 5 und 6 bzw. dem Pentapeptid 7, die ja ebenfalls aus aufeinanderfolgenden (Aib-Ala)-Einheiten aufgebaut sind. Die Synthese des Pentapeptids 8 und die Züchtung brauchbarer Einkristalle aus einem Gemisch von Essigester und Petrolether (30-50°C) erfolgte durch H. Schmitt[125]. Die röntgenographischen Parameter sind in Tabelle 13 gesammelt. Eine Liste der Atomkoordinaten enthält Tabelle A16, in Tabelle A17 sind die gefundenen Bindungslängen und -winkel wiedergegeben.

Tabelle 13. Röntgenstrukturdaten von Boc-L-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH 8.



Summenformel:	$C_{24}H_{41}N_5O_8$	μ = 0.601 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	orthorhombisch	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_12_12$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 18.839(3) Å	Reflexe:	2777
	b = 18.776(7)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 9.179(1)	Reflexe:	2434 (F>0)
	Z = 4	scan-Methode:	ω
Volumen:	3247.0 $Å^3$	θ -Bereich:	5-60°
Molekülmasse:	527.62	R-Faktor:	0.056
Dichte:	1.079 $Mg \cdot m^{-3}$	R_G-Faktor:	0.057
Kristallgröße:	0.25 x 0.25 x 0.2	Elektronendichte in letzter Diff.-Fourier-Synthese:	< 0.25 e/$Å^3$

Bei der Verfeinerung wurden sämtliche Wasserstoff enthaltenden Atomgruppen als starr betrachtet, wobei allen H-Atomen ein gemeinsamer, frei zu verfeinernder Temperaturfaktor zugewiesen wurde. Nur dem Wasserstoff der Hydroxylgruppe wurde erlaubt, mit einer Toleranzbreite von 0.003 Å um den Abstandswert 1.06 Å zu variieren. In den letzten Verfeinerungsläufen mußten fünf extinktionsgeschädigte Reflexe eliminiert werden. Eine perspektivische Darstellung des Pentapeptids 8 mit der gewählten Atombezifferung zeigt die Abb. 18.

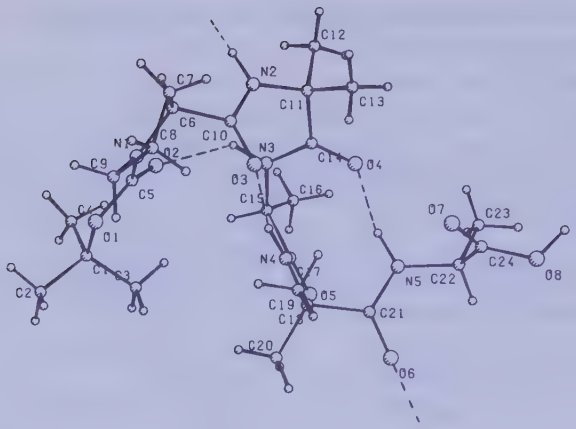


Abb. 18. Molekülgestalt von Boc-L-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH 8. Wasserstoffbrückenbindungen sind gestrichelt eingezeichnet.

Ähnlich wie das Pentapeptid 7 bildet auch 8 eine 3_{10}-helikale Sekundärstruktur, bestehend aus aufeinander folgenden β-Turn-Typen II, III' und III' (vgl. S.48). In Analogie zu 7 werden drei intramolekulare (4⟶1)-Wasserstoffbrückenbindungen beobachtet (N(3).....O(2) = 2.906 Å, N(4)... ..O(3) = 3.000 Å sowie N(5).....O(4) = 3.073 Å).
Der große Unterschied zwischen 7 und 8 besteht allerdings darin, daß sich bei 8 der Drehsinn der 3_{10}-Helix umkehrt. Wie aus den Torsionswinkelwerten (Tabelle 14) ersichtlich ist (positive Vorzeichen der φ- und ψ-Winkel), führt die Aufeinanderfolge eines β-Turns II und β-Turns III' zu einer linksgängigen 3_{10}-Helix (3^{1}_{10}-Helix).

Tabelle 14. Torsionswinkel des Pentapeptids 8.

	φ	ψ	ω
Pro^1	-57.9	+135.6	180.0
Aib^2	+56.3	+ 26.8	+178.5
Ala^3	+58.1	+ 26.9	180.0
Aib^4	+60.9	+ 35.9	+166.2
Ala^5	-97.2	+162.4	—

Neben dem Pentapeptid pCl-Z-L-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OMe[37], das abgesehen von der anderen N-Schutzgruppe und der C-terminalen Methylestergruppe identisch mit 8 ist, stellt das untersuchte Pentapeptid die einzige, bisher in der Literatur beschriebene 3_{10}^1-Helix dar, da Aminosäuren mit L-Konfiguration üblicherweise rechtsgängige Sekundärstrukturen bevorzugen[57,143]. Eine ausführliche Diskussion zur entgegengesetzten Helizität von 7 und 8 findet sich in Kapitel IV. Die Röntgenstrukturanalyse von 8 im Vergleich zu dem oben zitierten pCl-Z-Derivat[37] ist ein weiterer Beweis für den geringen Einfluß verschiedener Schutzgruppen auf die Sekundärstruktur. In der Tat sind maximale Abweichungen von < 10° zwischen entsprechenden Torsionswinkeln feststellbar. Lediglich die (φ / ψ)-Werte des C-terminalen Ala^5-Restes zeigen größere Differenzen (-53.1/144.0° beim pCl-Z-Peptid und -97.2/+162.4° bei 8). Die Ursache dafür dürfte einerseits eine Wechselwirkung des C-Terminus von 8 mit einem Solvensmolekül sein, während in der pCl-Z-Kristallstruktur keine Solvensmoleküle eingelagert sind. Auf der anderen Seite wird auch die freie Hydroxylgruppe in 8 im Gegensatz zum Methyl-Ester aufgrund ihrer Polarität einen gewissen Einfluß auf die Konformation gerade am C-Terminus des Pentapeptids ausüben.

Wie die α-Aminoisobuttersäure (Aib) besitzt auch L-Prolin die Eigenschaft, den Konformationsfreiraum einer Peptidkette an seiner Einbaustelle erheblich einzuschränken. Die Ursache dafür ist bei L-Pro der relativ starre Pyrrolidinring. Diese

Verhältnisse schlagen sich in einem sehr engen Torsionswinkelbereich nieder (φ = -60 ± 15°)[141]. Für die ψ-Winkel werden dagegen drei Regionen beobachtet: ca. 150° (Polyprolin-Struktur), ca. 70° (C_7- oder γ-Turn) und ca. -40° (3_{10}- oder α-Helixbereich)[144]. In der Sequenzfolge L-Pro-Aib- wurde sowohl der Polyprolin-Typ (Piv-Pro-Aib-NHMe[41]) als auch ein β-Turn III-Typ (3_{10}-helikaler Bereich) (Boc-Cys-Pro-Aib-Cys-NHMe mit einer Disulfid-Brücke zwischen den beiden Cys-Resten[42]) durch Röntgenstrukturanalysen bestätigt.

Die beiden Pentapeptide 8 und der pCl-Z-Pentapeptidester liegen eindeutig im Polyprolin-Bereich, dessen Winkelwerte einem β-Turn II entsprechen[37] (vgl. Tabelle 14). Die weitere Folge von zwei β-Turns III' führt dann im Endeffekt zu der beobachteten 3^1_{10}-Struktur.

Die bereits im Zusammenhang mit der Strukturdiskussion des Dipeptids Boc-L-Pro-D-Val-OH 2 (vgl. Seite 23) erwähnte Fehlordnungstendenz in Pyrrolidinringen[127,130] ist in 8 wie die Temperaturfaktoren der Ringatome C(7), C(8) und C(9) zeigen (vgl. Tabelle A16) nicht nachweisbar.

Der Pyrrolidinring in 8 nimmt eine übliche envelope Konformation ein, wobei C(8) (≡C^γ) 0.21 Å unterhalb der von den Ringatomen gebildeten Ausgleichsebene liegt.

Im Kristallverband ist ein nicht näher charakterisierbares und wahrscheinlich fehlgeordnetes Lösungsmittelmolekül enthalten. Da 8 aus einem Gemisch von Essigester/Petrolether (30-50°C) umkristallisiert worden ist[125], und das Lösungsmittelmolekül am Wasserstoffbrückenbindungsschema nicht teilnimmt, handelt es sich dabei möglicherweise um ein Butan- oder Pentan-Molekül. Durch diese Hydrophobie des Lösungsmittels und durch den Prolin-Rest, dessen Stickstoff ja kein zur H-Brücken-Bildung notwendiges Wasserstoffatom trägt, wird in der Kristallstruktur von 8 nur eine einzige intermolekulare H-Brücke ausgebildet (Abb. 19).

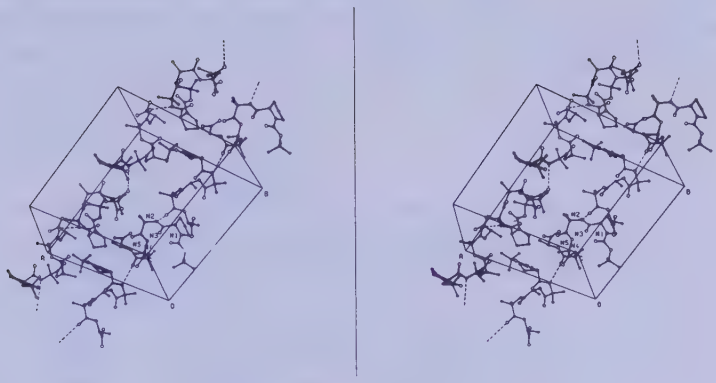


Abb. 19. Stereobild der Kristallpackung von Boc-L-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH 8. Die gestrichelten Linien entsprechen intermolekularen H-Brückenbindungen.

Sie verknüpft Atom N(2) mit O(6) eines Nachbarmoleküls (N(2).....O(6)' = 3.010 Å; Symmetriebeziehung: 0.5-x, 0.5+y, 1-z). Auf diese Weise entsteht eine kettenförmige, Kopf-Schwanz-verknüpfte Anordnung parallel zur b-Achse ähnlich wie bei 7. Dort wurde allerdings in c-Richtung eine linksgängige Superhelix aus 3^r_{10}-Helices aufgebaut (vgl. Abb. 17, Seite 43), während die 3^l_{10}-Helices bei 8 lineare Ketten bilden. Zwischen den einzelnen antiparallelen Ketten treten analog zu 7 ausschließlich hydrophobe Wechselwirkungen auf (Abb. 19).

Interessant dabei ist, daß der N-terminale Boc-Pro-Teil, wie schon die Torsionswinkel andeuteten, von dem durch die kettenförmige Struktur geformten unendlich langen 3^l_{10}-Helix-Zylinder sozusagen als 'Seitengruppe' absteht. Die Verhältnisse sind in Abb. 20 schematisch illustriert. Der Prolinrest ist somit zwar Teil der 3^l_{10}-Helix jedes einzelnen Pentapeptidmoleküls 8, nicht jedoch des Helixzylinders, der parallel zur b-Achse gebildet wird.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch bei dem pCl-Z-Pentapeptidester[37], sowohl was die intermolekulare H-Brücke zwischen N(2) und O(6)' , als auch was die kettenförmige Anordnung entlang [010] betrifft, eine völlig analoge Kristallstruktur gefunden wurde.

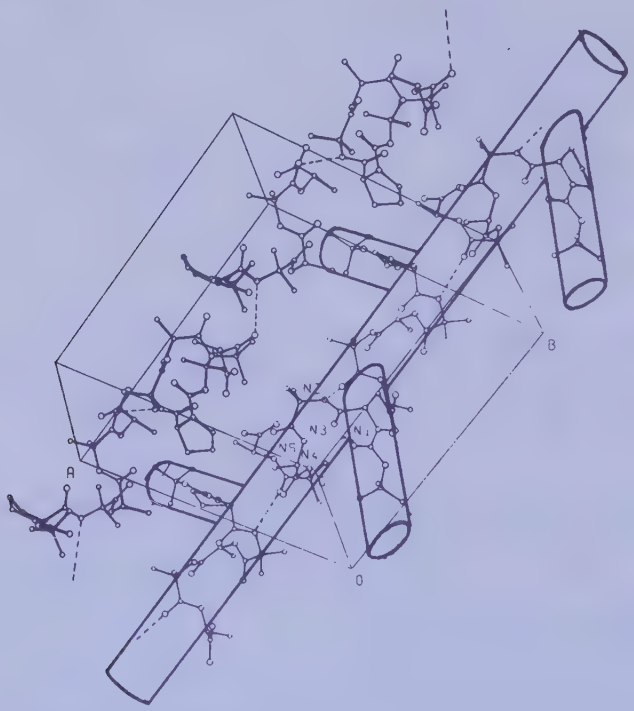


Abb. 20. Schematische Darstellung des Helixzylinders parallel [010] mit dem Boc-Pro-Segment als 'Seitengruppe' (s. Text).

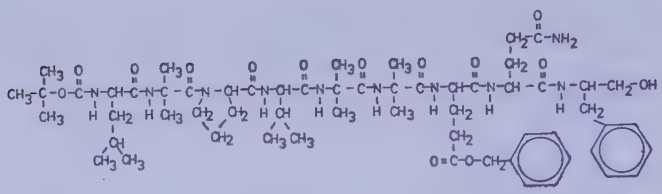
Die Alamethicin-Vorstufe Boc-Alamethicin 2-20 besitzt das Pentapeptid Boc-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala als N-Terminus. Boc-Alamethicin 2-20 zeigt ebenfalls spannungsabhängige Porenbildung, deren Charakteristika sich allerdings erheblich von denen des Alamethicins F30 unterscheiden. So sind z.B. nur 1-2 Leitwerte registrierbar mit erheblich größeren Poren,

die der 8. und 9. Stufe des Alamethicins entsprechen. Diese Bevorzugung eines hohen Leitwerts wäre mit einer durch sterische Hinderung am N-Terminus begrenzten Aggregation der Helices erklärbar, die durch den seitlich abstehenden Boc-Pro-Rest verursacht wird.

III.10. Boc-L-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu(OBzl)-Gln-Pheol·H_2O 9

Die Sequenz von 9 stellt das C-terminale Nonapeptid sowohl von Alamethicin als auch von Suzukacillin dar (vgl. Abb. 1, Seite 2). Seine Strukturlösung war deshalb und vor allem auch wegen seiner Größe (83 Nichtwasserstoffatome) von besonderem Interesse. Die Synthese von 9 und die Einkristallzüchtung aus Methanol erfolgte durch H. Schmitt[125]. Über eventuelle membranmodifizierende Eigenschaften des Nonapeptids ist bis jetzt noch nichts bekannt[145]. Tabelle 15 enthält die wichtigsten Röntgenstrukturparameter. Die gefundenen Atomkoordinaten sind in Tabelle A18, Bindungslängen und -winkel in Tabelle A19 des Anhangs wiedergegeben.

Tabelle 15. Röntgenstrukturdaten von Boc-L-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu(OBzl)-Gln-Pheol 9.



Summenformel:	$C_{59}H_{90}N_{10}O_{14}$	μ = 0.621 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	orthorhombisch	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 15.666(6) Å	Reflexe:	6866
	b = 16.192(2)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 25.876(3)	Reflexe:	5859 (F>0)
	Z = 4	scan-Methode:	ω
Volumen:	6563.8 $Å^3$	θ -Bereich:	3-70°
Molekülmasse:	1163.43	R-Faktor:	0.063
Dichte:	1.200 $Mg \cdot m^{-3}$	R_G-Faktor:	0.053
Kristallgröße:	0.3 x 0.5 x 0.9 mm	Elektronendichte in letzter Diff.-Fourier-Synthese:	< 0.09 e/$Å^3$

Die Strukturlösung gelang mit Hilfe des Programmsystems SHELXS-84[146], womit der größte Teil der 'Schweratome' C,N und O lokalisiert werden konnte. Zur weiteren Verfeinerung wurde das Programm SHELX76[119] benutzt.
Sämtliche Wasserstoffatome erhielten dabei einen gemeinsamen, variablen Temperaturfaktor, während alle Nichtwasserstoffatome (incl. das Sauerstoffatom eines Solvens-H_2O-Moleküls) anisotrop verfeinert wurden. Wie Tabelle A18 zu entnehmen ist, sind die Seitengruppen sowie die Atomgruppen an N- und C-Terminus starken Schwingungsbewegungen unterworfen, was sich in den überhöhten Temperaturfaktoren äußert. Als Folge davon ist am Sauerstoff O(14) der alkoholischen, C-terminalen OH-Gruppe eine Fehlordnung beobachtbar, die zu einer Aufspaltung der O-Position in zwei äquivalente Atomlagen führt. Davon ist O(14) im statistischen Mittel zu 71 % besetzt,

während die Position von O(14)' zu 29 % eingenommen wird. Das zur C-terminalen Hydroxylgruppe gehörige H-Atom konnte verständlicherweise nicht lokalisiert werden.
Außer den H-Atomen der NH_2-Gruppe in der Glutamin-Seitenkette und dem Wassermolekül, bei denen die Abstände der H-Atome vom N- bzw. O-Atom auf 1.06 Å (Toleranzbreite: 0.003 Å) festgesetzt wurden, konnten alle wasserstoffhaltigen Gruppen mit idealer Geometrie verfeinert werden. Die letzten Verfeinerungszyklen erfolgten unter Ausschluß zweier offensichtlich extinktionsgeschädigter Reflexe.
Im linken Teil der Abb. 21 ist ein Einzelmolekül des Nonapeptids 9 zusammen mit der Atombezifferung perspektivisch dargestellt. Das rechte Teilbild illustriert die Helixgestalt (die voluminösen Seitengruppen sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen).

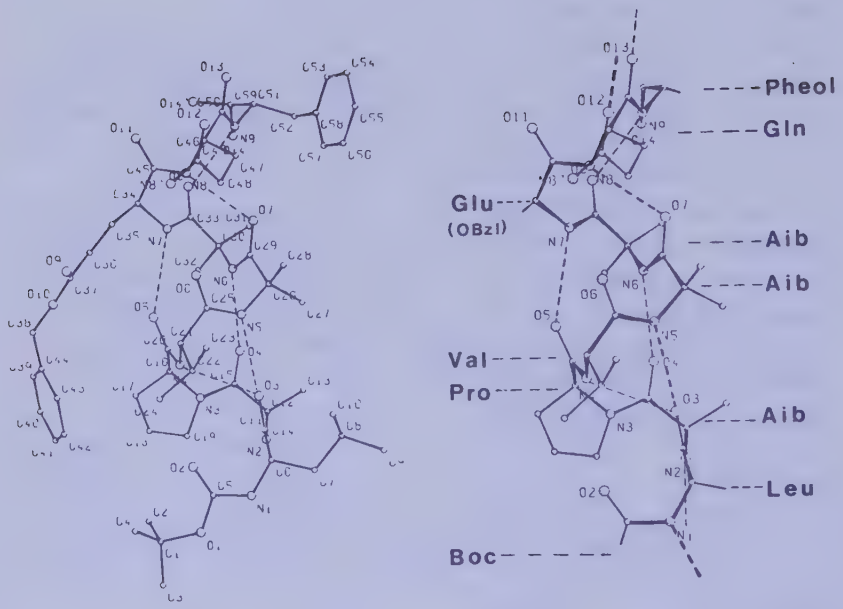


Abb. 21. Links: Perspektivische Darstellung eines Einzelmoleküls Boc-L-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu-(OBzl)-Gln-Pheol 9. Wasserstoffbrückenbindungen sind gestrichelt eingezeichnet.
Rechts: Durch Weglassen der voluminösen Seitengruppen wird die Helixgestalt hervorgehoben, die Aminosäurereste sind gekennzeichnet.

Das Nonapeptid 9 liegt weder als reine α-Helix noch als reine 3_{10}-Helix vor. Zur Veranschaulichung sind in Tabelle 16 die verschiedenen intra- und intermolekularen H-Brückenbindungen aufgeführt.
Ausgehend vom N-Terminus sind N(1) und N(2) an intermolekularen H-Brücken beteiligt, während N(3) als Bestandteil des Prolinrestes erwartungsgemäß am Wasserstoffbrückensystem

nicht teilnimmt. N(4) des Valinrestes bildet dann die erste intramolekulare Brücke aus, und zwar in nahezu regulärer Form zu O(3) des Leucins (ß-Turn, C_{10}-Struktur). Demgegenüber ist der Abstand zwischen N(4) und O(2) des Urethanrestes mit 3.620 Å so stark verlängert, daß man nicht mehr von einer H-Brücke sprechen kann. Trotzdem kann aus der Orientierung der Urethan-Carbonylgruppe in Richtung von N(4)-H(4) (vgl. Abb. 21) ein gewisser Kontakt nicht verleugnet werden (α-Turn, C_{13}-Struktur).

Tabelle 16. Wasserstoffbrückenbindungsschema des Nonapeptids 9.

N(1) - H(1)	2.164	O(12)	2.982 Å	intermol.entlang [100]	
N(2) - H(2)	2.008	O(13)	2.824	intermol.entlang [100]	
N(3)	———		———		
N(4) - H(4)	2.484	O(3)	2.987	intramol.(ß-Turn,C_{10}-Struktur)	
(N(4) - H(4)	2.701	O(2)	3.620)		
N(5) - H(5)	2.001	O(3)	2.953	intramol.(α-Turn,C_{13}-Struktur)	
(N(5) - H(5)	2.930	O(4)	3.393)		
N(6) - H(6)	2.206	O(4)	3.108	intramol.(α-Turn,C_{13}-Struktur)	
(N(6) - H(6)	2.907	O(5)	3.383)		
N(7) - H(7)	2.359	O(5)	3.216	intramol.(α-Turn,C_{13}-Struktur)	
N(7) - H(7)	2.658	O(6)	3.334		
N(8) - H(8)	2.316	O(7)	3.044	intramol.(ß-Turn,C_{10}-Struktur)	
(N(8) - H(8)	2.826	O(6)	3.669)		
N(9) - H(9)	2.552	O(8)	3.277	intramol.(ß-Turn,C_{10}-Struktur)	
N(9) - H(9)	2.614	O(7)	3.426		
O(14) - H(x)	.....	O(8)	2.735	intramol.	
N(8)' - H(82)'	2.261	O(5)	3.262	intermol.	Symmetriebeziehung: (1-x, 0.5+y, 0.5-z)
N(8)' - H(81)'	1.972	O(100)	2.995	intermol.	(0.5+x, 0.5-y, 1-z)
O(100) - H(100)	2.157	O(6)	2.865	intermol.	(-0.5+x,0.5-y, 1-z)

Dasselbe gilt für N(5) und N(6), die beide C_{13}-Strukturen (α-Turns) zu O(3) bzw. O(4) formieren, während der wesentlich weitere Abstand zu O(4) bzw. O(5) nur eine sehr schwache Wechselwirkung andeutet (ß-Turn, C_{10}-Struktur). Bei N(7) sind die Verhältnisse nahezu ausgeglichen, so daß man hier von einer bis zu einem gewissen Grade gegabelten Wasserstoffbrücke reden muß, wobei allerdings die C_{13}-Struktur (α-Turn) den stärkeren Kontakt bildet. Von N(8) nach O(7) wird dagegen wiederum ein fast reiner ß-Turn (C_{10}-Struktur) beobachtet. Die H-Brücke an N(9) schließlich muß wieder als gegabelt betrachtet werden. In diesem Falle ist die C_{10}-Struktur (ß-Turn) jedoch etwas stärker ausgeprägt. Abgeschlossen wird die Helixstruktur durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen O(14) und O(8). Da der Wasserstoff der Hydroxylgruppe, H(x), wegen der thermischen Bewegungen nicht lokalisiert werden konnte, ist der Abstand zwischen ihm und O(8) in Tabelle 16 nicht angegeben. Insgesamt ergibt sich aus diesem Schema folgendes Bild:

1. Die Sekundärstruktur des Nonapeptids $\underline{\underline{9}}$ ist über die gesamte Länge helikal.
2. In $\underline{\underline{9}}$ liegt weder eine reine α- noch eine reine 3_{10}-Helix vor, sondern vielmehr eine 'Mischform' zwischen beiden Helixtypen.
3. Außer dem Abstand zwischen N(4) und O(3) sowie N(5) und O(3) sind alle anderen H-Brückenbindungen entsprechenden N.....O-Abständen gegenüber dem Idealwert 2.9 ± 0.1 Å[56] verlängert - ein weiteres Anzeichen für eine 'Mischform' (vgl. Tabelle 16).
4. Läßt man bei den beiden gegabelten H-Brücken die jeweils schwächere Teilbrücke außer acht, dann wird, vom N-Terminus aus betrachtet, zuerst ein ß-Turn gebildet, dessen Wiederholung zu einer 3_{10}-Helix führen würde. Darauf folgt ein α-helikaler Bereich bestehend aus drei miteinander gekoppelten α-Turns, und schließlich wird die Helix durch zwei weitere ß-Turns, d.h. einem 3_{10}-helikalen Bruchstück abgeschlossen.

Offensichtlich liegt das Nonapeptid 9 von seiner Länge her aber auch aufgrund des Prolylrestes gerade in dem Übergangsgebiet, wo die für kurze Peptide (bis Pentapeptide) bevorzugte 3_{10}-Helixbildung gegenüber der für längere Peptide (ab Undekapeptid) beobachteten α-Helixbildung benachteiligt ist. Eine weitergehende Diskussion dieses Phänomens unter Berücksichtigung eines 3_{10}-helikalen Dekapeptids befindet sich in Kapitel IV, Seite 73.

Ein Vergleich der Nonapeptidstruktur mit der Röntgenstruktur des C-terminalen Nonapeptids in Alamethicin[50], die ja beide dieselbe Sequenz besitzen, zeigt gute Übereinstimmung. Alamethicin kristallisiert in Form dreier voneinander unabhängiger Moleküle pro asymmetrischer Einheit. Während der N-Terminus bei allen dreien durchweg α-helikal vorliegt, sind die C-Termini nicht völlig einheitlich aufgebaut. In Analogie zu 9 wird allerdings bei allen ein ß-Turn zwischen N-H-(Valin) und O=C(Leucin) formiert, der von einem α-helikalen Bereich abgelöst wird. Am C-Terminus befinden sich dann wieder wie in 9 ß-Turns, und auch die O-H.....O=C-Wasserstoffbrücke zwischen Pheol und Aib wird analog zu 9 bei zwei der drei Alamethicinmoleküle beobachtet[50] (s. Abb. 30, Seite 75).

Am intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungssystem beteiligt sich ein Wasser-Solvensmolekül, das eine Verbindung zwischen O(6) (das bereits an einer schwachen, gegabelten H-Brücke zu N(7) beteiligt ist) und der Amingruppe der Glutamin-Seitenkette herstellt. Die Glutamin-Seitengruppe gelangt dadurch in eine Orientierung, die eine weitere, sehr schwache H-Brücke zu einem benachbarten Nonapeptid-Molekül 9 ermöglicht (N(8)'.....O(5) = 3.262 Å) (s. Abb. 22 und 23). O(12), das ebenfalls in der Glutamin-Seitengruppe enthalten ist, kommt so in die Position, die notwendig ist, um zusammen mit O(13) entlang der a-Achse eine Kopf-Schwanz-Verknüpfung einzelner Nonapeptid-Moleküle zu erreichen (vgl. Tabelle 16, Abb. 22 sowie Abb. 23). Auf diese Weise resultieren antiparallel angeordnete, unendliche Ketten entlang

[100] zwischen denen bis auf die schwache H-Brücke (N(8)'... ..O(5) = 3.262 Å) ausschließlich hydrophobe Wechselwirkungen beobachtet werden[147]. Insgesamt entsteht also eine Packung, die sich mit Hilfe von Dipolvektoren folgendermaßen beschreiben läßt: ↑ ↓ ↑
↑ ↓ ↑ .

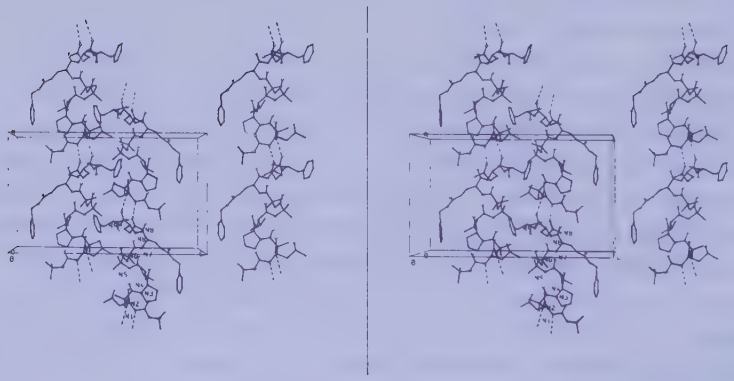


Abb. 22. Stereobild der Kristallstruktur des Nonapeptids 9. Blickrichtung ist entlang [010], [001] horizontal. Dadurch wird die Kopf-Schwanz-Verknüpfung der Einzelmoleküle unter Bildung linearer Ketten parallel [100] sichtbar. Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sind gestrichelt eingezeichnet.

Die Abbildungen 22 und 23 demonstrieren eine gewisse Verzahnung parallel zur $\overline{ab}$-Ebene. Das geschieht durch die wechselseitige Anordnung der Phenylringe in die freien Räume zwischen den einzelnen Ketten. Auf diese Weise bildet sich eine Schichtstruktur aus Nonapeptidmolekülen parallel zur Ebene [110], wobei die hydrophoben, phenylhaltigen Seitengruppen die einzelnen Schichten voneinander trennen.

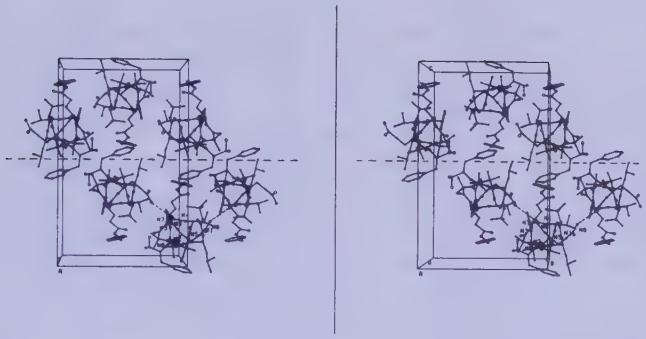


Abb. 23. Stereobild der Struktur von 9 im Kristall. Blickrichtung ist [100], [010] horizontal (vgl. Abb. 22). Die Anordnung der Phenylringe zwischen die Ketten führt zu einer Schichtstruktur parallel zur $\overline{ab}$-Ebene. Die schwache, hydrophile H-Brücke (N(8)'.. ...O(5) innerhalb der Schichten ist gestrichelt eingezeichnet.

Eine Sammlung der gefundenen Torsionswinkelwerte ist in Tabelle 17 zu finden. Sie liegen alle in den für die α-Helix bzw. die 3_{10}-Helix idealen Bereichen (-57/-47° bzw. -60/-30°). Die einzige Ausnahme bildet $\varphi(\text{Pheol}^9)$, der wegen seiner C-terminalen Position wenig aussagekräftig ist. Eine Unterscheidung zwischen α- und 3_{10}-Helix-Typ ist wie bereits angedeutet (Seite 7/8) auf diese Weise nicht möglich.

Tabelle 17. Torsionswinkel des Nonapeptids 9.

	φ	ψ	ω
Leu[1]	- 63.3	-45.2	-167.7
Aib[2]	- 54.0	-51.4	-178.2
Pro[3]	- 70.1	-29.9	+176.8
Val[4]	- 61.1	-48.5	180.0
Aib[5]	- 57.9	-48.0	-171.0
Aib[6]	- 58.4	-37.9	-177.5
Glu(OBzl)[7]	- 64.0	-33.7	-178.3
Gln[8]	- 72.8	-29.6	-175.4
Pheol[9]	-119.3	——	——

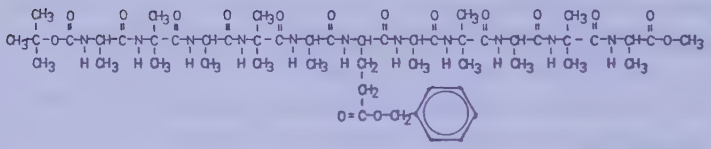
Allerdings ist eine Charakterisierung des β-Turn-Typs in 9 mit Hilfe der Diederwinkelwerte möglich[62,64]. Es handelt sich in allen Fällen um β-Turns Typ III mit Winkelkombinationen von φ = -60 ± 20° und ψ = -30 ± 20°[141], wie sie bei Aib-haltigen Oligopeptiden weit verbreitet sind.
Die schon im Zusammenhang mit der Strukturbeschreibung des Dipeptids 2 (Seite 23) bzw. des Pentapeptids 8 (Seite 48) diskutierte Fehlordnungstendenz innerhalb von Pyrrolidin-Systemen wurde in 9 nicht direkt beobachtet. Es tritt jedoch, wie in der Literatur angedeutet[130], eine sehr starke Verschmierung der Elektronendichte in der C^{γ}-Position (C(18) in Abb. 21, Seite 54) auf, die sich in einem im Verhältnis zu ähnlichen Atomen ungewöhnlich hohen Temperaturfaktor äußert (vgl. Tabelle A18). Im übrigen liegt der Prolinring in der üblichen envelope-Konformation vor.

III.11. Boc-L-Ala-(Aib-Ala)$_2$-Glu(OBzl)-Ala-(Aib-Ala)$_2$-OMe·3CH$_2$Cl$_2$ 10

Die Strukturaufklärung des Undekapeptids 10 war aus verschiedenen Gründen von besonderem Interesse. Zum einen eignet sich 10 hervorragend als Modell des N-terminalen Teils von Alamethicin. Aufgrund seiner Größe lassen sich aus seiner Sekundärstruktur - ähnlich wie bei dem Nonapeptid 9 - sehr viel genauere Schlüsse in Hinblick auf die Konformation des Alamethicins ziehen, als aus der Strukturbestimmung kürzerer Oligopeptide (meist nur bis zu Pentapeptiden). Zum anderen war die Röntgenstrukturanalyse von 10 auch von der kristallographischen Seite her höchst interessant. Mit 88 Nichtwasserstoffatomen pro asymmetrischer Einheit ist das Undekapeptid nämlich eines der größten, wenn nicht gar das größte Molekül, dessen Strukturaufklärung mit Hilfe von Direkten Methoden jemals gelungen ist[148].
Durch die Röntgenstrukturbestimmung von 10 konnten entscheidende Impulse zur Klärung der damals bestehenden Frage beigesteuert werden, ob das Alamethicin 3_{10}- oder α-helikal vorliegt. Trotz verschiedener spektroskopischer Befunde[11,14,19,149], die für eine weitgehend α-helikale Konformation sprachen, wurde immer wieder versucht, diese zu widerlegen, wobei die 3_{10}-Helix-Struktur kurzer Peptide einfach auf Alamethicin übertragen wurde[12,24]. Erst die Strukturanalyse von 10, die eindeutig die α-helikale Konformation des Undekapeptids bewies[49,149,150], konnte der Diskussion eine andere Richtung geben. Durch die inzwischen erfolgte Strukturaufklärung an Alamethicin (bei 1.5 Å Auflösung)[50] wurde dessen α-Helix-Konformation endgültig bestätigt.
Die Synthese des Undekapeptids 10 erfolgte durch H. Schmitt[125], brauchbare Kristalle konnten aus Dichlormethan durch Zugabe von Hexan gezüchtet werden. Beim Entfernen aus der Mutterlauge zersetzten sie sich innerhalb von Sekunden, so daß sie in Lindemann Kapillaren eingeschmolzen werden mußten[149].

Die Struktur des Undekapeptids **10** konnte nach vielen vergeblichen Versuchen schließlich mit Direkten Methoden unter Anwendung eines neuen Zufallsphasenverfeinerungs- + E-Fourier-Recycling-Programms[151] gelöst werden[150].
In Tabelle 18 sind die wichtigsten Röntgen-Datensammlungs-Parameter aufgeführt. Die gefundenen Atomkoordinaten zusammen mit den Temperaturfaktoren sind in Tabelle A20, Bindungslängen und -winkel in Tabelle A21 des Anhangs wiedergegeben.

Tabelle 18. Röntgenstrukturdaten von Boc-L-Ala-(Aib-Ala)$_2$-Glu(OBzl)-Ala-(Aib-Ala)$_2$-OMe **10**.



Summenformel:	$C_{52}H_{94}N_{11}O_{16}x3CH_2Cl_2$	μ = 2.742 mm^{-1} (CuKα)	
Kristallklasse:	monoklin	λ = 1.5418	
Raumgruppe:	$P2_1$	Zahl der gemessenen	
Gitterkonstanten:	a = 10.602(1) Å	Reflexe:	6509
	b = 23.884(3)	Zahl der symm. unabh.	
	c = 13.622(1)	Reflexe:	5534 (F>0)
	ß = 95.61 (6)	scan-Methode:	ω/θ
	Z = 2	θ -Bereich:	3-25°
Volumen:	3432.8 Å^3	R-Faktor:	0.097
Molekülmasse:	1129.39(ohne CH_2Cl_2)	R_G-Faktor:	0.093
Dichte:	1.339 Mg.m^{-3}	Elektronendichte in	
Kristallgröße:	V = 0.07 mm^3	letzter Diff.-Fourier-Synthese:	< 0.33 e/Å^3

Während des Verfeinerungsprozesses wurden sämtliche, Wasserstoff enthaltenden Atomgruppen, auch die der CH_2Cl_2-Solvensmoleküle, als sog. starre Gruppen mit einem fixen Abstand von 0.96 Å geometrisch berechnet. Den H-Atomen wurde dabei ein gemeinsamer Temperaturfaktor zugeordnet. Extrem hohe Temperaturfaktoren innerhalb der Glu(OBzl)-Seitengruppe konnten als Fehlordnungen der Atome O(8) bzw. C(26) interpretiert werden, deren Elektronendichte in jeweils zwei Atomlagen (O(8) bzw. O(8)' und C(26) bzw. C(26)') mit dem Besetzungsfaktor 0.5 und einem Temperaturfaktor von 0.14 $Å^2$ aufgespalten wurde. Den Abständen zwischen O(8) und C(26) bzw. O(8)' und C(26)' wurde ein Wert von 1.25 Å (Toleranzbreite: 0.003 Å), denen zwischen C(25) und C(26) bzw. C(25) und C(26)' ein Wert von 1.52 Å (Toleranzbreite: 0.003 Å) und schließlich denen zwischen O(9) und C(26) bzw. O(9) und C(26)' ein Wert von 1.335 Å (Toleranzbreite: 0.003 Å) zugeteilt. Zu den letzten Verfeinerungszyklen wurden nur 4327 Reflexe mit $F \geq 3\sigma(F)$ verwendet. Abb. 24 zeigt perspektivisch ein Einzelmolekül des Undekapeptids **10**.

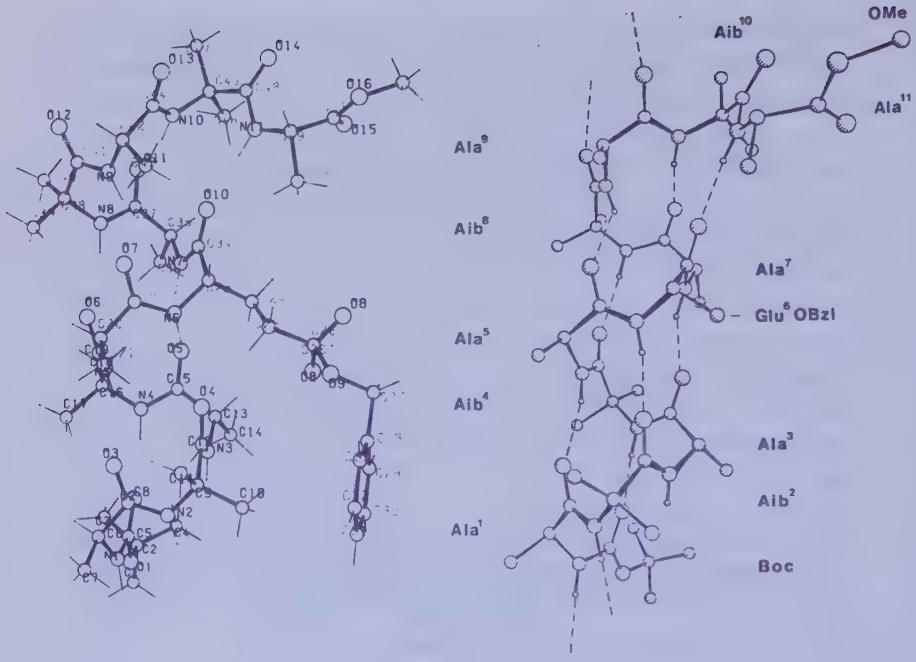


Abb. 24. Links: Perspektivische Darstellung der Sekundärstruktur von Boc-L-Ala-(Aib-Ala)$_2$-Glu-(OBzl)-Ala-(Aib-Ala)$_2$-OMe $\underline{\underline{10}}$ zusammen mit der Atomnummerierung. Bindungen zu H-Atomen sind durch Einzelstriche angedeutet.
Rechts: Darstellung des α-Helix-Zylinders. Die Aminosäurereste sind gekennzeichnet, gestrichelte Linien symbolisieren H-Brückenbindungen.

Das Undekapeptid $\underline{\underline{10}}$ bildet als Sekundärstruktur eine α-Helix aus, bestehend aus mindestens den ersten neun der elf Aminosäurereste. Aib^{10} ist nur noch bedingt an der α-helikalen Konformation beteiligt, weil an N(10) von Aib^{10} eine gegabelte Wasserstoffbrückenbindung vorliegt. Abb. 25 gibt die Verhältnisse schematisch wieder.

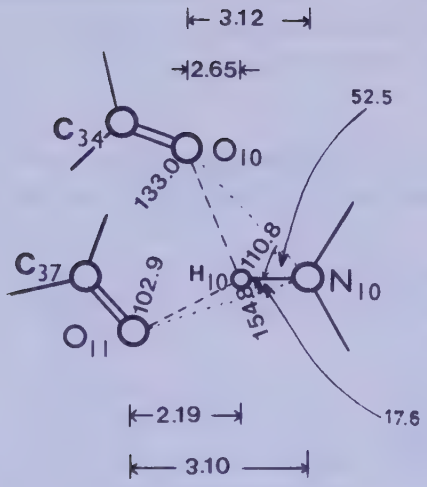


Abb. 25. Bindungsverhältnisse der gegabelten Wasserstoffbrückenbindung an N(10).

Zum einen handelt es sich dabei um eine (5⟶1)-H-Brücke, die einer C_{13}-Struktur entspricht und die reguläre Verlängerung der α-Helix bis zum Aminosäurerest 10 darstellt (O(10).....N(10) = 3.116 Å). Zum anderen wird eine (4⟶1)-H-Brücke entsprechend einem β-Turn (C_{10}-Struktur) beobachtet (O(11).....N(10) = 3.095 Å). Letztere ist, obwohl beide in ihrer Länge vergleichbar sind, bezogen auf die Linearität zwischen der N-H- und O=C-Gruppierung, sicher die stärkere der beiden Gabelungen. Trotzdem kann ein Kontakt zwischen N(10) und O(10) bei der Betrachtung des intramolekularen H-Brückenbindungssystems nicht vernachlässigt werden. Ala^{11} des C-Terminus, schließlich, formt eine (6⟶1)-H-Brücke, wie man es für sog. π-Turns (C_{16}-Strukturen) erwartet (O(11).....N(11) = 3.071 Å). Der α-helikale Bereich

besteht demnach insgesamt aus sieben intramolekularen (5⟶1)-Wasserstoffbrücken, inklusive der gegabelten Brücke an N(10). Tabelle 19 gibt die gefundenen H-Brückenbindungslängen und den daraus berechneten Mittelwert im Vergleich zu theoretischen Werten an.

Tabelle 19. H-Brückenbindungsschema im α-helikalen Bereich des Undekapeptids 10 (s. Abb. 30, Seite 75).

O(2).....N(4)	2.915 Å
O(3).....N(5)	3.080
O(4).....N(6)	2.993
O(5).....N(7)	2.880
O(6).....N(8)	3.028
O(7).....N(9)	3.003
O(10).....N(10)	3.116
Mittelwert (außer O(10).....N(10))	2.983 Å
Mittelwert (inkl. O(10).....N(10))	3.002 Å
Literaturwert[56,57]	2.9 ± 0.1 Å

Die beiden einzigen intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, N(1).....O(12)' = 2.921 Å (Symmetriebeziehung: -1+x, y, -1+z) und N(2).....O(13)' = 3.075 Å (Symmetriebeziehung: -1+x, y, -1+z) sorgen für eine Kopf-Schwanz-förmige Verknüpfung der Undekapeptid-Moleküle zu unendlich langen, linearen Ketten. Benachbarte Ketten sind dabei antiparallel zueinander angeordnet.
Die Ursache für diese antiparallele Packung ist sicher in dem hohen Dipolmoment der α-Helix (ca. 50D bei 10 kooperativ wirkenden Peptideinheiten, vgl. Kapitel II.4., Seite 13) zu suchen. Zwischen den linearen Ketten sind ausschließlich hydrophobe Wechselwirkungen beobachtbar. In Abb. 26 ist die Anordnung von 10 im Kristall dargestellt. Die Pfeile symbolisieren Vektoren der Makrodipolmomente des α-helikalen

Bereichs (Pfeilrichtung: vom (-)-Pol (C-Terminus) zum (+)-Pol (N-Terminus)).

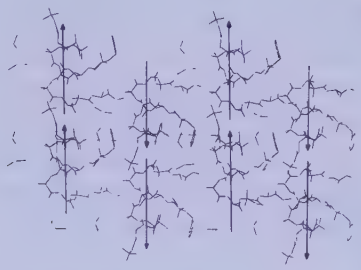
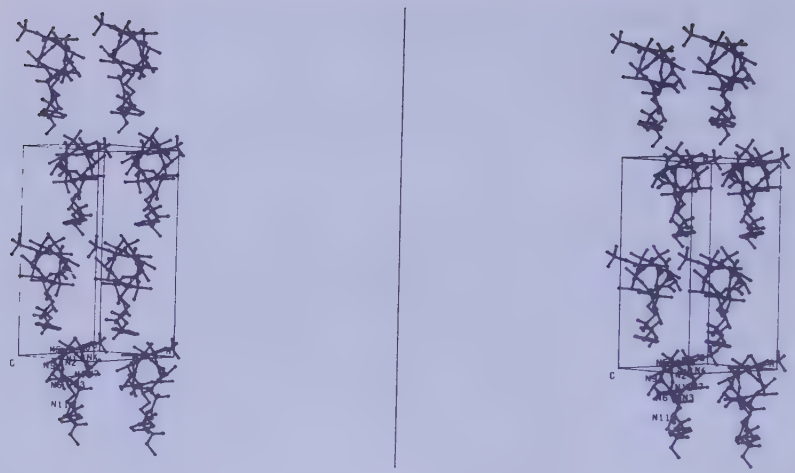
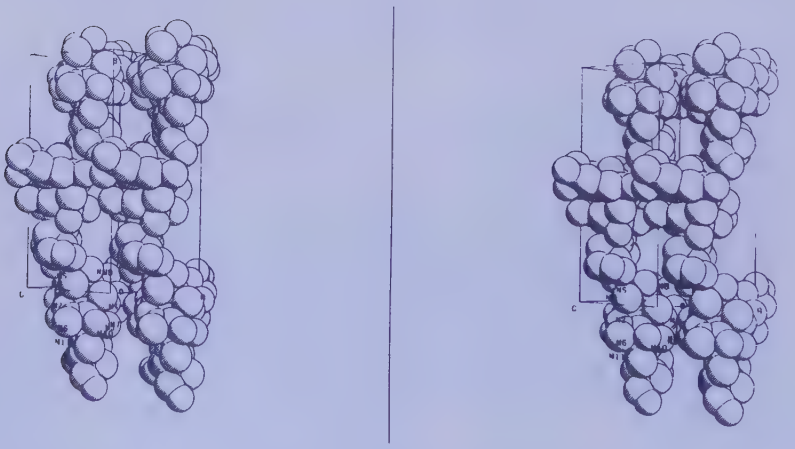


Abb. 26. Kopf-Schwanz-Verknüpfung von 10 im Kristall zu linearen, antiparallelen Ketten. Dipolvektoren sind durch Pfeile gekennzeichnet.

Die drei Moleküle CH_2Cl_2 pro asymmetrischer Einheit füllen den freien Raum zwischen der $Glu(OBzl)^6$-Seitenkette und dem nichthelikalen C-Terminus aus. Die Chloratome sind dabei am Wasserstoffbrückenbindungsschema nicht beteiligt. Sehr gut sichtbar sind diese Lösungsmittelkanäle in Abb. 27, die das Undekapeptid 10 im Kristall entlang der Helixachse zeigt. Der normalen Keilstrich-Darstellung ist zur Veranschaulichung ein Van der Waals-Plot in derselben Orientierung gegenübergestellt.



a)



b)

Abb. 27. Stereobild der Kristallanordnung von 10 mit Blickrichtung entlang der Helixachse. a) Keilstrich-Darstellung, b) Van der Waals-Darstellung. CH_2Cl_2-Moleküle sind der Übersichtlichkeit wegen nicht eingezeichnet.

Durch die Keilstrich-Darstellung der Abb. 27a) wird ein 'Kanal' im Innern der Helix entlang der Helixachse vorgetäuscht. Tatsächlich liegt jedoch, wie die Abb. 27b) demonstriert, kein solcher Hohlraum innerhalb der α-Helix vor. Vielmehr berühren sich die in b) angedeuteten Kugelwolken gerade. Ein Ionentransport durch das Helixinnere ist demnach weder bei der α-Helix noch bei der etwas schlankeren 3_{10}-Helix möglich. Für das nackte Proton wird z.B. eine Energiebarriere von ca. 200 kcal·mol^{-1} für den Weg durch eine poly-L-Alanin α-Helix angegeben[108].
Die Torsionswinkelwerte des Undekapeptids 10 sind in Tabelle 20 wiedergegeben.

Tabelle 20. Torsionswinkel des Undekapeptids 10.

	φ	ψ	ω
Ala^1	-63.9	- 49.4	-159.1
Aib^2	-57.6	- 47.1	-176.5
Ala^3	-68.2	- 41.5	-174.3
Aib^4	-55.9	- 45.3	+178.3
Ala^5	-68.5	- 39.6	180.0
Glu(OBzl)^6	-63.7	- 38.3	+178.1
Ala^7	-68.0	- 47.8	180.0
Aib^8	-55.1	- 36.0	+179.0
Ala^9	-78.1	- 21.3	-175.1
Aib^{10}	+55.7	+ 44.7	-164.0
Ala^{11}	-56.5	+146.6	180.0

Daraus ist ersichtlich, daß sämtliche (φ / ψ)-Winkelkombinationen in dem für α-Helices zulässigen Bereich von φ = -57 ± 20°; ψ = -47 ± 20° zu liegen kommen. Eine Abgrenzung gegenüber der 3_{10}-Helix-Konformation über die φ-Winkelwerte ist unmöglich (vgl. Seite 7/8), die ψ-Winkelwerte scheinen dagegen als Unterscheidungskriterium zwischen den beiden

Helixtypen besser geeignet.
Eine andere Darstellung desselben Sachverhalts zeigt Abb. 28, in der die φ/ψ -Winkel entlang der Peptidsequenz abgetragen sind. Der Vorteil dieser Graphik ist, daß Veränderungen der Winkelwerte dadurch in direkten Zusammenhang mit Veränderungen in der Sequenzfolge gebracht werden können.

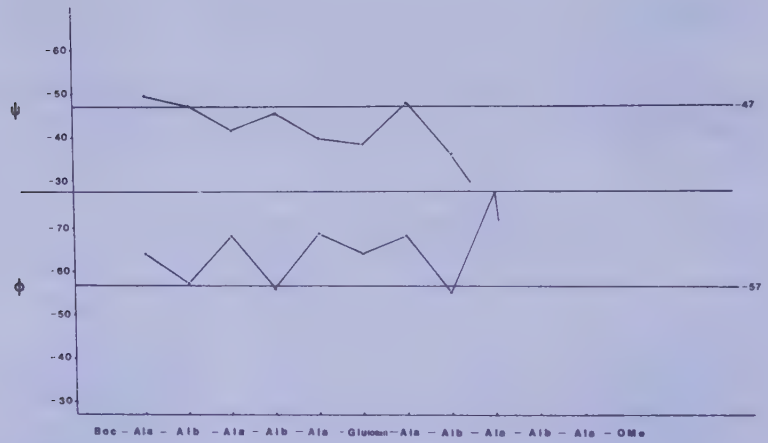


Abb. 28. Graphische Darstellung der φ/ψ -Winkelwerte entlang der Peptidsequenz von 10. Die Idealwerte für die α-Helix (-57 und -47°) sind durch horizontale Linien gekennzeichnet.

Abb. 28 zeigt auch in Verbindung mit Tabelle 20 die großen Abweichungen der Torsionswinkel von den theoretischen Werten im Bereich des C-Terminus. Seine nichthelikale Konformation wird auf diese Weise gut veranschaulicht.

IV. Vergleichende Untersuchungen

IV.1. Wasserstoffbrückenbindungssysteme

Die Entwicklung der H-Brückenschemata von kurzen Oligopeptiden hin zu längeren Peptiden ist in Abb. 29 illustriert. Die kleinstmögliche Einheit, die eine intramolekulare H-Brücke ausbilden kann, stellt ein Tripeptid dar. In Abb. 29 wurde als Beispiel das untersuchte Tripeptid 4 (mit regulärem β-Turn Typ III und (4⟶1)-Wasserstoffbrücke) gewählt.
Eine Folge mehrerer β-Turns III aufeinander führt zu einer 3_{10}-Helix-Struktur, wie sie das Pentapeptid 7 in nahezu idealer Weise repräsentiert. Seine Konformation wird durch die drei (4⟶1)-H-Brücken bestimmt.
Beim Übergang vom Pentapeptid zu längeren Verbindungen findet eine Umorientierung des Helixtyps - von der 3_{10}-Helix zur α-Helix - statt. Dieser Zwischenbereich wird bei einer Länge von 7 bis 9 Aminosäuren erreicht[19,139,152].
Die Folge davon ist ab einer bestimmten Kettenlänge die Ausbildung einer 'Mischhelix', die sowohl (4⟶1)- als auch (5⟶1)-Wasserstoffbrücken enthält. Ein Beispiel für eine solche Mischform stellt die Struktur des Nonapeptids 9 dar.
Bei noch längeren Peptiden, wie z.B. dem Undekapeptid 10 wird dann die energetisch günstigste Helixform, nämlich die der α-Helix mit intramolekularen (5⟶1)-H-Brücken angenommen.

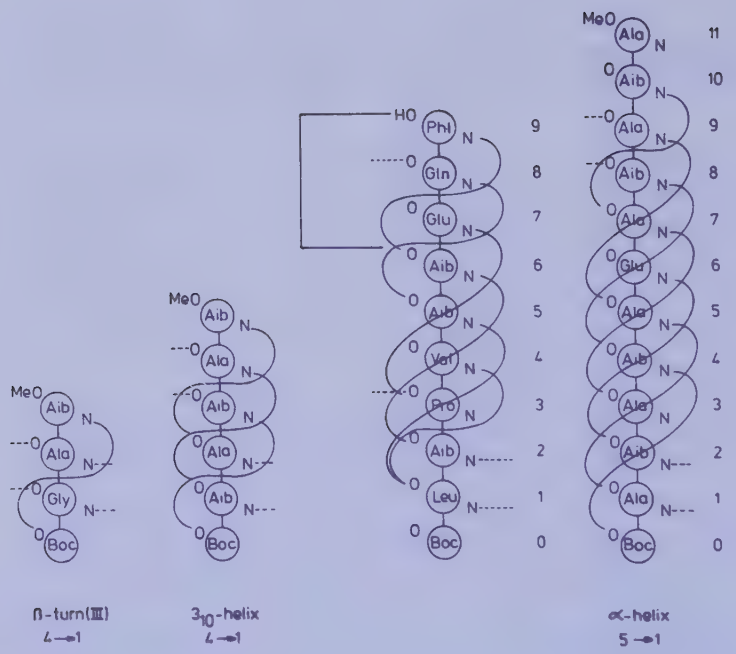


Abb. 29. Vergleich der Wasserstoffbrückenbindungssysteme von 4, 7, 9 und 10 als Demonstration eines Wechsels des Helix-Typs beim Übergang von kurzen zu längeren Oligopeptiden (s. Text). Der Übersichtlichkeit wegen sind von gegabelten H-Brücken nur die jeweils stärkeren Teilbrücken eingezeichnet.

Das bisher Gesagte stellt die Verhältnisse natürlich stark vereinfachend dar. Einflüsse des Lösungsmittels werden dabei völlig außer acht gelassen. So ist bekannt, daß das polare Lösungsmittel Wasser destabilisierend auf die α-Helix wirkt, so daß sein Einbau im Kristall möglicherweise zu einer

Veränderung der Sekundärstruktur führen könnte. Eine Abnahme des α-Helixanteils an der Konformation des Alamethicins wird experimentell beim Übergang von alkoholischen zu wäßrigen Lösungen beobachtet (CD, NMR, Dipolmoment)[153]. Außerdem bleiben Besonderheiten einzelner Aminosäurereste unberücksichtigt. So übt 2-Methylalanin (Aib) einen stabilisierenden Effekt auf ß-Turns und Helices aus[72], während Valin dagegen destabilisierend auf Helices wirkt[154]. An der Einbaustelle von Prolin findet sogar wegen dem Fehlen eines H-Atoms am Stickstoff notgedrungen immer eine Unterbrechung einer helikalen Konformation statt[57].
In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde die Röntgenstruktur des Dekapeptids Boc-Aib-Pro-Val-Aib-Val-Ala-Aib-Ala-Aib-Aib-OMe beschrieben[155]. Es zeigte sich, daß es eine 3_{10}-helikale Sekundärstruktur besitzt. Dieses Ergebnis steht im scheinbaren Widerspruch zu der Behauptung, daß im Bereich zwischen Hepta- und Nonapeptiden eine Umorientierung von der 3_{10}-Helix zur α-Helix stattfindet[19]. Abgesehen von Kristallpackungseffekten, die sicherlich auch eine gewisse Auswirkung auf die Konformation eines Peptids haben, lassen sich für diese konträren Resultate folgende Erklärungen geben:
1. Zur Stabilisierung einer α-Helixstruktur könnten nur sieben intramolekulare (5⟶1)-H-Brücken formiert werden - im Gegensatz zu acht (4⟶1)-H-Brücken bei einer 3_{10}-helikalen Konformation. Das Wegfallen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke wäre natürlich mit einem Energieverlust verbunden, der möglicherweise durch den Energiegewinn, der andererseits bei Ausbildung der stabilen α-Helix (vgl. Seite 6) resultiert, nicht vollständig kompensiert werden könnte.
2. Zwischen Val^5 und Pro^2 des Dekapeptids wird ein für eine normale (4⟶1)-H-Brücke zu langer Abstand von 3.46 Å beobachtet. Durch diese Unregelmäßigkeit in der Struktur ließe sich das Dekapeptid auch als aus zwei voneinander unabhängigen, 3_{10}-helikalen Teilstrukturen aufgebaute Helix beschreiben. Davon bestünde die eine aus zwei und die andere aus

fünf (4⟶1)-Brücken.
Ob die oben formulierte Behauptung richtig ist, läßt sich jedoch im Endeffekt erst feststellen, wenn eine größere Anzahl von Röntgenstrukturanalysen von Peptiden in dem entscheidenden Kettenlängenbereich von sechs bis zehn Aminosäuren vorliegt. Entsprechende Untersuchungen an dem Heptapeptid Boc-L-Val-(Aib-Val)$_3$-OMe deuten ebenfalls auf eine 3_{10}-Helix hin[156], genaue Daten sind noch nicht bekannt gemacht.
Beim Betrachten von Abb. 29 fällt noch ein weiteres Prinzip bei Peptidstrukturen auf. Offensichtlich werden die beiden Stickstoffatome der Aminosäurereste 1 und 2 immer zu intermolekularen H-Brückenbindungen verwendet und zwar bevorzugt zu den letzten beiden Carbonylgruppen in der Sequenz des Nachbarmoleküls, was automatisch zu einer Kopf-Schwanz-Verknüpfung führen muß. Bei längeren Peptiden bleibt der Stickstoff in Aminosäure 3 am H-Brückenbindungssystem unbeteiligt (bei 9 ist an der Stelle 3 ein Prolinrest zu finden, der sowieso keine H-Brücke bilden kann). Befindet sich, wie bei dem oben beschriebenen Dekapeptid, oder dem Pentapeptid 8 Prolin in der ersten oder zweiten Position der Sequenz, dann wird nur eine einzige intermolekulare Wasserstoffbrücke beobachtet (vgl. auch [29] und [37]).
Insgesamt läßt sich sagen, daß die Rolle der Wasserstoffbrückenbindungen bei der bevorzugten Bildung einer bestimmten Sekundärstruktur keinesfalls unterschätzt werden darf. So wird z.B. die Tatsache, daß kurze Peptide in ß-Turns oder 3_{10}-Helices kristallisieren, plausibel wenn man bedenkt, daß so eine intramolekulare (4⟶1)-H-Brücke mehr formiert werden kann als bei Ausbildung von (5⟶1)-Brücken. Bei Tripeptiden ist somit eine (5⟶1)-Wechselwirkung selbst unter Einbeziehung der Schutzgruppe sterisch unmöglich.
In Abb. 30 ist ein Vergleich der Wasserstoffbrückenbindungsschemata, wie sie bei der Kristallstrukturanalyse von Alamethicin gefunden wurden[50], mit einer Kombination aus dem Undekapeptid 10 und dem Nonapeptid 9 wiedergegeben. Zusammen ergeben 10 und 9 genau die Länge und die Sequenz von

Alamethicin. Die hervorragende Übereinstimmung der Schemata ist offensichtlich.

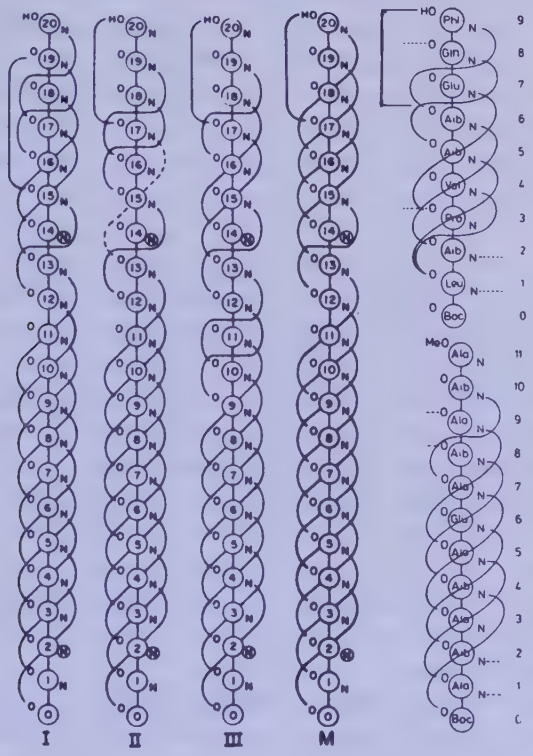


Abb. 30. H-Brückenbindungsschemata der drei voneinander unabhängigen Alamethicinmoleküle I, II und III zusammen mit dem Modellmolekül M[50] im Vergleich zu den Schemata des Undekapeptids 10 (N-Terminus) und des Nonapeptids 9 (C-Terminus).

IV.2. Torsionswinkelberechnungen

In Tabelle A1 des Anhangs ist eine vollständige Liste (Stand: Sept. 83) sämtlicher, bisher röntgenographisch untersuchter Aib-Oligopeptide aufgeführt. Geordnet nach der Zahl der Aminosäurereste stellt Tabelle A1 eine Sammlung der Torsionswinkel (sofern in der Literatur angegeben) dar. Im Folgenden sollen Gemeinsamkeiten bezüglich der Torsionswinkel bei vergleichbaren Aib-Peptiden näher betrachtet werden.

Trägt man die Interplanarwinkel φ und ψ, die die jeweilige Verdrillung der ebenen Peptideinheiten zueinander angeben, in einem Diagramm ab (Ramachandran-(φ / ψ)-Diagramm[60,63]), so stellt man fest, daß bei bestimmten Winkelbereichen eine Häufung der Wertepaare auftritt. Diese entsprechen besonders stabilen, sterisch erlaubten Konformationen (vgl. S. 8). Wichtige Vertreter davon sind die α-Helix (φ = -57°; ψ = -47° für rechtsgängigen Drehsinn, bei linksgängigem Drehsinn liegen die Werte bei φ = +57°; ψ = +47°) und die 3_{10}-Helix (φ = +60°; ψ = +30°, bzw. negative Werte).

In Abb. 31 ist ein Ramachandran- (φ / ψ)-Diagramm mit den Winkelwerten der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Aib enthaltenden Peptide dargestellt.

Man sieht, daß die Torsionswinkel in einem relativ engen Bereich zu liegen kommen, was sicher auf die den Konformationsraum stark einengende α-Aminoisobuttersäure (Aib) zurückgeführt werden kann. Auf der anderen Seite ist auch offensichtlich, daß zwischen α- und 3_{10}-Helix auf diese Weise nicht unterschieden werden kann, weil die Winkelwerte, die sie charakterisieren, zu nahe beieinander liegen. Der größte Nachteil dieser Art von Darstellung ist die Unübersichtlichkeit, die entsteht, wenn zu viele Wertepaare gegeneinander abgetragen sind. Außerdem gehen dabei wichtige Informationen über die Sequenzfolge verloren.

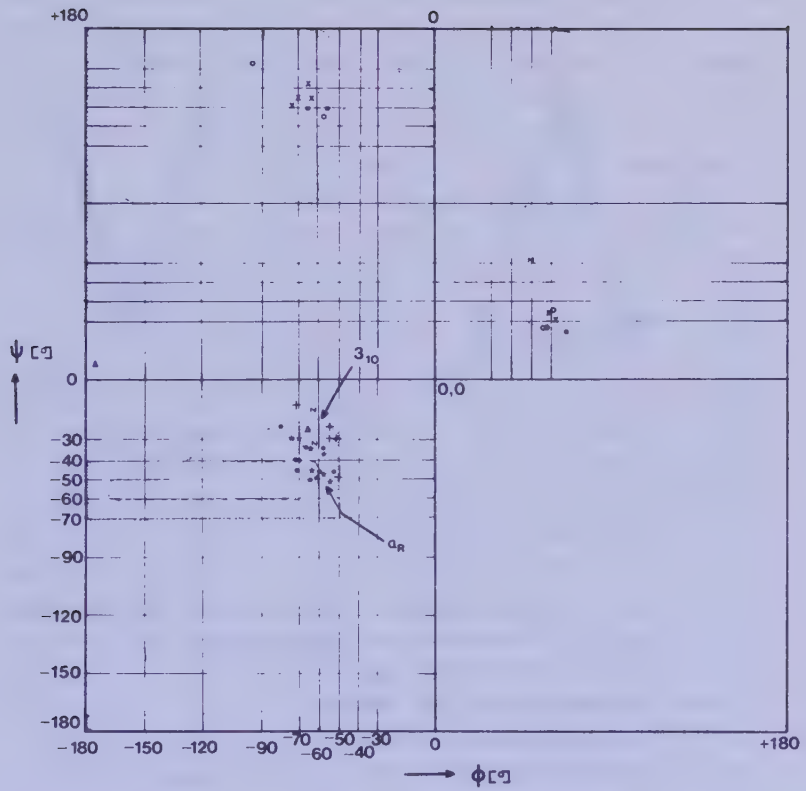


Abb. 31. Ramachandran-(φ / ψ)-Diagramm der untersuchten Peptide: Δ 3; ≈ 4; X 5; ■ 6; ✦ 7; ○ 8; ★ 9; ● 10.

Dieser letzte Aspekt wird in der Darstellungsweise der Abbildungen 32 bis 35 besser berücksichtigt. Durch das Abtragen der Diederwinkel φ und ψ in Abhängigkeit der Sequenz werden direkte Konformationswechsel innerhalb des Oligopeptids - sei es durch Gitterkräfte oder durch Einbau eines bestimmten Aminosäurerestes - wesentlich besser sichtbar.

In Abb. 32 ist das anhand der (φ / ψ)-Winkel in acht Tripeptiden illustriert.

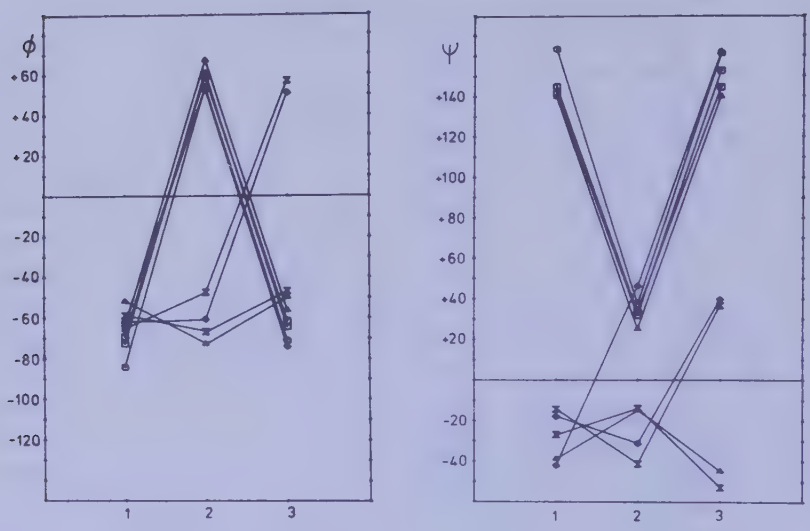


Abb. 32. (φ / ψ)-Winkelwerte in Abhängigkeit von der Sequenz bei acht Aib-haltigen Tripeptiden:

Boc-Ala-Aib-Ala-OMe Δ
Ac-Ala-Aib-Ala-OMe ■ und □
Boc-Gly-Ala-Aib-OMe ◆
Z-Aib-Aib-Aib-OH x H_2O ⧗
Z-Aib-Aib-Aib-OBu^t ⧗
Z-Aib-Pro-Aib-OMe ▲
Boc-Leu-Aib-Pro-OH x H_2O ○
Boc-Leu-Aib-Pro-OBzl ◆

Ohne das Schema der Abb. 32 überbewerten zu wollen, lassen sich anhand der Häufungen der Werte in bestimmten Bereichen doch einige offensichtlich favorisierte Konformationen feststellen. So liegt der φ-Winkel bei der ersten Aminosäure der acht Tripeptide, unabhängig von ihrer Art, um -60 ± 20°,

während die zweiten und dritten Aminosäuren sowohl Konformationen mit $\varphi = -60°$ als auch mit $\varphi = +60°$ annehmen können. Es werden für Tripeptide demnach folgende φ-Winkelfolgen beobachtet:

$\varphi^1 = -60\pm20°$; $\varphi^2 = +60\pm20°$ und $\varphi^3 = -60\pm20°$ (1) oder
$\varphi^1 = -60\pm20°$; $\varphi^2 = -60\pm20°$ und $\varphi^3 = +60\pm20°$ (2) oder
$\varphi^1 = -60\pm20°$; $\varphi^2 = -60\pm20°$ und $\varphi^3 = -60\pm20°$ (3).

Dabei scheint die Vorzeichenfolge (-,+,-;(1)) gegenüber (-,-,+;(2)) und (-,-,-;(3)) bevorzugt zu sein, d.h. ein Wechsel zwischen ß-Turn III und dem dazu inversen ß-Turn III' ist - zumindest was die φ-Winkel betrifft - innerhalb der Tripeptide häufig beobachtbar.

Bei den ψ-Winkelwerten der Tripeptide ergibt sich ein etwas anderes Bild. Hier ist eine Akkumulation bei $\psi = -30\pm20°$ für die ersten beiden Aminosäuren ausgeprägt, während die dritte Aminosäure sowohl Konformationen um $\psi = -30\pm20°$ als auch um $\psi = +30\pm20°$ ausbilden kann. Lediglich bei einem Tripeptid (Boc-L-Leu-Aib-Pro-OBzl[22]) findet ein Wechsel des Vorzeichens beim Aminosäurerest zwei statt. Der ψ-Winkel des dritten Restes kommt bei $\psi = +140\pm20°$ zu liegen, eine für Prolin häufig beobachtete Konformation, die der Polyprolin-Struktur entspricht[141]. Eine weitere Akkumulation der ψ-Werte befindet sich bei $\psi^1 = +140\pm20°$, $\psi^2 = +30\pm20°$ und $\psi^3 = +140\pm20°$. Diese Winkelfolge resultiert aus starken Gitterkräften und ist charakteristisch für aufgeweitete ß-Turns, wie sie bereits im Zusammenhang mit der Strukturdiskussion von 5 und 6 (Seite 33 bzw. 37) besprochen wurden. Insgesamt ergibt sich daraus für die ψ-Torsionswinkel der Tripeptide folgendes Bild:

$\psi^1 = -30\pm20°$; $\psi^2 = -30\pm20°$ und $\psi^3 = +30\pm20°$ (1)' oder
$\psi^1 = -30\pm20°$; $\psi^2 = -30\pm20°$ und $\psi^3 = -30\pm20°$ (2)' oder
$\psi^1 = -30\pm20°$; $\psi^2 = +30\pm20°$ und $\psi^3 = +140\pm20°$ (3)' oder
$\psi^1 = +140\pm20°$; $\psi^2 = +30\pm20°$ und $\psi^3 = +140\pm20°$ (4)'.

Es ist zu erwarten, daß dieses Schema sich im Laufe der Zeit erweitern lassen wird. Über die Ursache der plötzlichen Vorzeichenwechsel läßt sich z. Zt. noch keine Aussage

machen. Ein Zusammenhang mit Besonderheiten in der Sequenz konnte dafür nicht festgestellt werden. Aib, dessen auf den Konformationsraum einschränkende Wirkungen schon beschrieben worden sind, besitzt tatsächlich erwartungsgemäß in allen Fällen (φ / ψ)-Winkelkombinationen von ±60±20/±30 ±20°.
Die (φ / ψ)-Winkel von sieben Tetrapeptiden sind in Abb. 33 graphisch dargestellt.

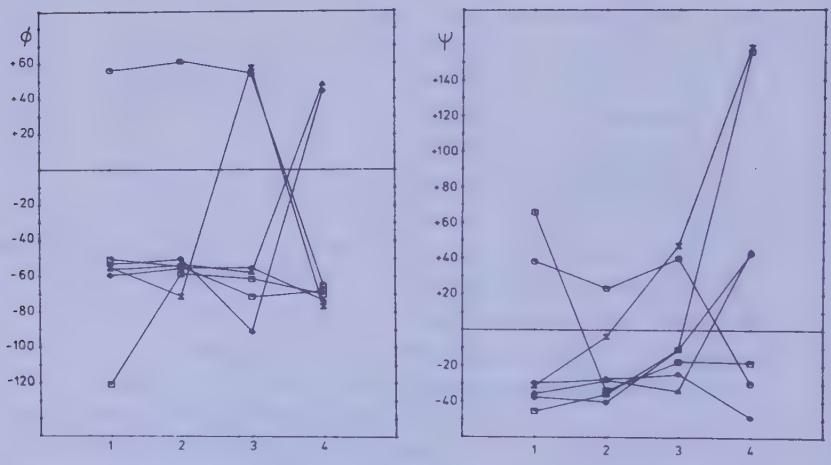
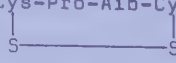


Abb. 33. (φ / ψ)-Winkelwerte von sieben Aib-haltigen Tetrapeptiden in Abhängigkeit von der Sequenz:
Boc-Pro-Aib-Ala-Aib-OBzl ◊ Z-Aib-Pro-Aib-Ala-OMe □
Z-Aib-Aib-Aib-Aib-OH Δ Z-Aib-Pro-Aib-Pro-OMe X
Z-Aib-Aib-Aib-Val-OMe ○ Boc-Hyp-Aib-Aib-Pheol ◊
Boc-Cys-Pro-Aib-Cys-NHMe ■



Wie schon bei den Tripeptiden sind auch bei den Tetrapeptiden Vorzeichenwechsel entlang der Sequenz beobachtbar, deren Ursache sich nicht mit einem bestimmten Aminosäure-

rest in Verbindung bringen läßt. Die φ-Winkelwerte invertieren dabei bis auf eine Ausnahme zwischen +60±20° und -60±20°. Diese Ausnahme bildet das System Boc-Cys-Pro-Aib-Cys-NHMe[42], das verursacht durch eine Disulfid-Brücke zwischen den beiden Cys-Resten einen φ^1-Winkel von -121.1° einnimmt, während die übrigen φ-Winkelwerte im idealen Bereich von -60± 20° liegen. Daraus ergibt sich folgendes Schema für die φ-Torsionswinkel der Aib-Tetrapeptide:

φ^1 = +60±20°; φ^2 = +60±20°; φ^3 = +60±20° und φ^4 = -60±20° (1)
φ^1 = -60±20°; φ^2 = -60±20°; φ^3 = -60±20° und φ^4 = -60±20° (2)
φ^1 = -60±20°; φ^2 = -60±20°; φ^3 = -60±20° und φ^4 = +60±20° (3)
φ^1 = -60±20°; φ^2 = -60±20°; φ^3 = +60±20° und φ^4 = -60±20° (4)
φ^1 =-120±20°; φ^2 = -60±20°; φ^3 = -60±20° und φ^4 = -60±20° (5)

Diese Einteilung erscheint etwas abenteuerlich, weil eben nur sieben Tetrapeptide dazu verwendet werden konnten. Es bleibt zu hoffen, daß in Kürze weitere Werte zu Verfügung stehen werden. Abgesehen von dem Tetrapeptid mit Disulfid-Brücke (5)[42], dessen cyklische Struktur sicher nicht typisch für Aib-haltige Peptide ist, resultieren also als Vorzeichenfolgen: (+,+,+,-;(1)), (-,-,-,-;(2)), (-,-,-,+;(3)) und schließlich (-,-,+,-;(4)).
Auch bei den ψ-Winkeln der Tetrapeptide treten Vorzeichenwechsel von +30° nach -30° und umgekehrt auf. Abweichungen von den β-Turn III bzw. III' Konformationen sind in dem Tetrapeptid Boc-Cys-Pro-Aib-Cys-NHMe mit Disulfid-Brücke beobachtbar (ψ^1 = +65.6°). Wegen dieser strukturellen Besonderheit wird das für Aib-Tetrapeptide atypische konformative Verhalten verständlich. Weitere spezielle Winkelwerte nimmt das System Z-Aib-Pro-Aib-Pro-OMe[29] ein. Es bildet im Bereich von Pro^2 eine β-Turn I Struktur aus, was für das Segment -Aib-Pro- nicht unüblich ist[29,141]. Die Torsionswinkel eines β-Turns I werden mit -60/-30°; -90/0° angegeben[62]. Die große Abweichung des ψ-Winkels bei Pro^4 desselben Tetrapeptids (ψ^4 = +158.1°) läßt sich durch die Polyprolin-Struktur (ψ = +150°) erklären. Auch in dem Tetrapeptid Z-Aib-Pro-Aib-Ala-OMe[25] besitzt der Winkel ψ^4 eine

vergleichbare Größe von +155.6°, was sich freilich mit Hilfe der Polyprolin-Struktur nicht deuten läßt. Für die ψ-Winkel der Aib-haltigen Tetrapeptide ergibt sich daraus folgendes Bild:

ψ^1 = -30±20°; ψ^2 = -30±20°; ψ^3 = -30±20° und ψ^4 = -30±20° (1)'
ψ^1 = -30±20°; ψ^2 = -30±20°; ψ^3 = -30±20° und ψ^4 = +30±20° (2)'
ψ^1 = -30±20°; ψ^2 = 0±10°; ψ^3 = +30±20° und ψ^4 =+150±20° (3)'
ψ^1 = -30±20°; ψ^2 = -30±20°; ψ^3 = -30±20° und ψ^4 =+150±20° (4)'
ψ^1 = +30±20°; ψ^2 = +30±20°; ψ^3 = +30±20° und ψ^4 = -30±20° (5)'
ψ^1 = +70±20°; ψ^2 = -30±20°; ψ^3 = -30±20° und ψ^4 = -30±20° (6)'

Trotz der auf den ersten Blick verwirrenden Vielzahl von Werten wird daraus - sieht man einmal von dem Disulfid-System (6)' ab - klar, daß β-Turn III bzw. III' Strukturen eindeutig bevorzugt sind. Die einzige Ausnahme bildet das zwei Prolylreste enthaltende Tetrapeptid Z-Aib-Pro-Aib-Pro-OMe[29] (3)', in dem ein β-Turn I gefunden wurde. Die Torsionswinkel im Bereich der Aib-Reste sind jedoch immer, auch wenn Disulfid-Brücke oder Prolin strukturelle Besonderheiten hervorrufen, im Idealbereich von ±30±20° zu finden.
Zu guter Letzt seien noch die Torsionswinkel von acht Pentapeptiden betrachtet (Abb. 34). Der Wechsel zwischen +60° und -60° entlang der Sequenz wird für die φ-Winkel auch hier angetroffen. Offensichtlich bewirkt die 3_{10}-helikale Struktur bei Pentapeptiden im Gegensatz zu den Tetrapeptiden eine weitere Einschränkung des Konformationsraumes. In der Tat bleibt die Vielfalt von Konformationen auf einige wenige beschränkt. Abweichungen vom Idealwert 60° werden nur beim Einbau von Leucin und der ohnehin auf Helices destabilisierend wirkenden Aminosäure Valin[154] beobachtet (φ = -100±10°).

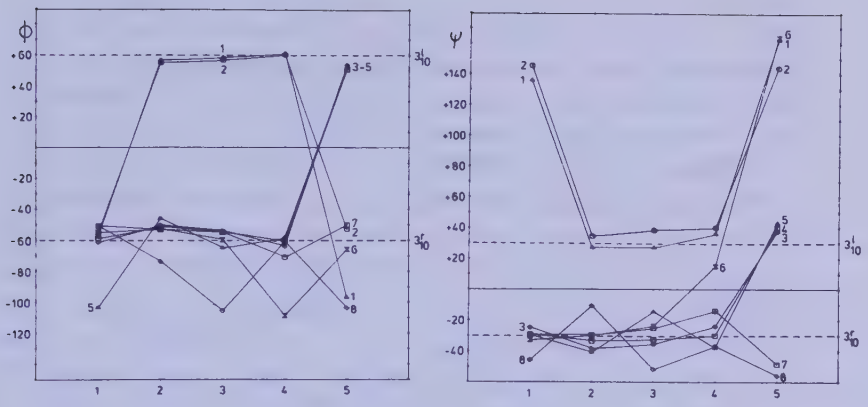


Abb. 34. (φ / ψ)-Winkelwerte von acht Aib-haltigen Pentapeptiden in Abhängigkeit von der Sequenz:

Boc-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH ▲
pCl-Bzl-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OMe ○
Tos-Aib-Aib-Aib-Aib-Aib-OMe ◊
Z-Aib-Aib-Aib-Aib-Aib-OBu^t □
Boc-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-OMe △
Z-Aib-Aib-Aib-Val-Gly-OMe X
Boc-Aib-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe ■
Boc-Aib-Pro-Val-Aib-Val-OMe ◆

Daraus läßt sich folgendes Schema ableiten (Die Wertebereichsspanne von ±20° ist der Einfachheit halber weggelassen worden).

φ^1 = -60°; φ^2 = -60°; φ^3 = -60°; φ^4 = -60° und φ^5 = -60° (1)
φ^1 = -60°; φ^2 = -60°; φ^3 = -60°; φ^4 = -60° und φ^5 = +60° (2)
φ^1 = -60°; φ^2 = +60°; φ^3 = +60°; φ^4 = +60° und φ^5 = -60° (3)

Die Abweichungen verursacht durch Leu oder Val sind dabei nicht berücksichtigt. Sie können Abb. 34 entnommen werden. Die daraus resultierenden Vorzeichenfolgen sind für die bisher untersuchten Aib enthaltenden Pentapeptide demnach:

(-,-,-,-,-;(1)), (-,-,-,-,+;(2)) und (-,+,+,+,-;(3)). Vorzeichenumkehrungen bei den ψ-Winkeln treten nur im fünften Aminosäurerest auf. Auf die speziellen Strukturverhältnisse in der Boc-Pentapeptidsäure 8 und dem analogen p-Cl-Z-Pentapeptidester wurde schon im Zusammenhang mit deren Strukturbeschreibung eingegangen (Seite 47). Davon abgesehen werden ungewöhnliche Winkelverhältnisse nur im Bereich des C-terminalen Endes bei Z-Aib-Aib-Aib-Val-Gly-OMe[34] angetroffen. Diese können den antihelikal wirkenden Eigenschaften von Valin zugeschrieben werden. Im folgenden ψ-Torsionswinkelschema ist das zuletzt erwähnte Peptapeptid nicht berücksichtigt.

$\psi^1 = -30°$; $\psi^2 = -30°$; $\psi^3 = -30°$; $\psi^4 = -30°$ und $\psi^5 = -30°$ (1)'
$\psi^1 = -30°$; $\psi^2 = -30°$; $\psi^3 = -30°$; $\psi^4 = -30°$ und $\psi^5 = +30°$ (2)'
$\psi^1 = +140°$; $\psi^2 = +30°$; $\psi^3 = +30°$; $\psi^4 = +30°$ und $\psi^5 = +140°$ (3)'

In Abb. 35 sind die (φ / ψ)-Torsionswinkelwerte des α-helikalen Undekapeptids 10 direkt mit vier 3_{10}-helikalen Pentapeptiden verglichen. Die übrigen Pentapeptide wurden der Übersichtlichkeit wegen nicht eingezeichnet. Wie schon erwähnt ist aus dieser Darstellungsweise ersichtlich, daß sich die φ-Winkel als Unterscheidungskriterium zwischen beiden Helix-Typen nicht eignen. Lediglich die ψ-Winkelwerte erlauben mit Vorbehalt eine gewisse Aussage über die Helixart.

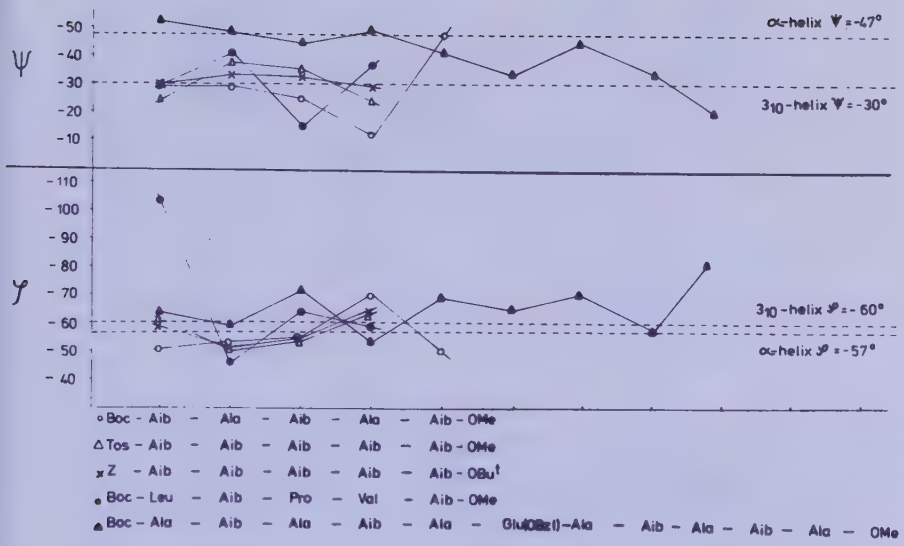


Abb. 35. (φ / ψ)-Torsionswinkel des α-helikalen Undekapeptids 10 im Vergleich zu vier 3_{10}-helikalen Pentapeptiden.

IV.3. Winkel um das C^{α}-Atom eines Aib-Restes

3_{10}-helikale Oligopeptide zeigen im Bereich der Aib-Reste signifikante Abweichungen vom Tetraederwinkel (109.5°), eine Folge asymmetrischer, geometrischer Verhältnisse. In Abb. 36 ist zur Illustration ein Ausschnitt aus einem Aib-haltigen Peptid gezeigt. Die relevanten Winkel im Bereich der α-Aminoisobuttersäure sind darin eingezeichnet.

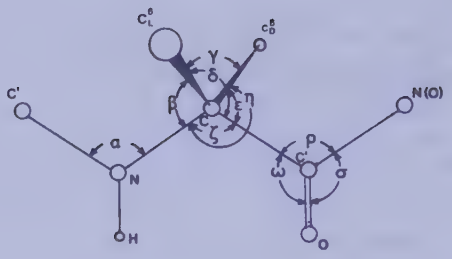


Abb. 36. Die Nomenklatur der Winkel in einem Aib-Rest (s. Text).

Bei der Untersuchung von 20 Aib-haltigen Oligopeptiden, deren Verfeinerung zu einem befriedigenden Endresultat geführt hatte ($R \leq 0.08$) konnten Scheraga et al.[157] Folgendes feststellen:

1. Symmetrische, tetraedrische Geometrie am C^{α}-Atom bevorzugt eine α-helikale Konformation, während bei asymmetrischer Geometrie an C^{α} eine 3_{10}-Helix-Struktur eingenommen wird.
2. Dabei sollen in rechtsgängigen 3_{10}-Helices ($\varphi = -60°$; $\psi = -30°$) die Winkel ß und δ (vgl. Abb. 36) signifikant kleiner als 109.5°, ϵ und η dagegen signifikant größer als der ideale Tetraederwinkel sein.
3. Bei linksgängigen 3_{10}-Helices ($\varphi = +60°$; $\psi = +30°$) gilt genau das Umgekehrte[157].

In Tabelle 21 sind die im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Peptide mit ß-Turn- oder 3_{10}-Helix-Konformationen (d.h. von Di- bis Pentapeptiden) dem Mittelwert aus den 20 von Scheraga et al.[157] betrachteten Aib-Peptiden gegen-. übergestellt.

Tabelle 21. Bindungswinkel in Aib-Resten der Peptide 3 bis 8 verglichen mit dem Literaturmittelwert[157] (vgl. Abb. 36). Zur Mittelwertbildung wurden bei 7 die eingeklammerten, an 109.5° gespiegelten Winkel verwendet.

		α	β	γ	δ	ϵ	η	ζ	ρ	σ	ω	
Boc-Ala-Aib-OH	Aib^2	126.0	112.3	111.9	111.6	107.1	110.4	103.2	110.7	125.6	123.8	linksgängig +60, +30
Boc-Ala-Aib-Ala-OMe	Aib^2	123.4	111.3	110.6	110.2	106.2	106.1	112.3	117.2	122.4	120.1	linksgängig +60, +30
Ac-Ala-Aib-Ala-OMe	Aib^2	120.2	112.6	110.0	108.9	107.3	106.3	111.6	116.7	119.6	123.4	linksgängig +60, +30
	Aib'^{2}	123.3	113.2	110.8	111.9	105.5	107.1	108.0	118.1	122.7	119.0	linksgängig +60, +30
Boc-Gly-Ala-Aib-OMe	Aib^3	120.4	111.4	111.1	109.8	107.4	107.4	109.6	111.4	123.8	124.7	linksgängig +60, +30
Boc-Aib-Ala-Aib--Ala-Aib-OMe·2H$_2$O 7	Aib^1	122.9	107.8 (111.2)	109.1	107.3 (111.7)	109.3 (109.7)	111.0 (108.0)	112.3	115.6	123.2	121.2	rechtsgängig -60, -30
	Aib^3	124.1	107.1 (111.9)	112.7	106.2 (112.8)	109.9 (109.1)	109.6 (109.4)	111.3	117.9	121.0	121.0	
	Aib^5	122.0	107.4 (111.6)	110.5	106.7 (112.3)	113.9 (105.1)	109.8 (109.2)	108.3	112.4	122.9	124.6	
Boc-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH	Aib$^2_4$	122.7 121.3	110.2 111.9	110.8 109.5	109.9 111.2	106.7 106.9	107.8 106.0	111.4 111.0	120.7 116.1	122.9 123.2	120.7 120.7	linksgängig +60, +30
Mittelwert		122.6	111.8	110.7	111.0	107.1	107.8	109.9	115.7	122.7	121.9	
Literaturwert[157]		122.2	106.8 112.2	110.6	106.8 112.2	110.6 108.4	110.6 108.4	111.1	116.8	122.6	120.4	rechtsgängig -60°, -30° linksgängig +60°, +30°

Aus Tabelle 21 ist die gute Übereinstimmung zwischen den Werten der Aib-Peptide 3 bis 8 und dem Literaturmittelwert ersichtlich. Die Umkehrung der Gängigkeit von der 3^{r}_{10}-Helix in 7 zur 3^{l}_{10}-Helix in 8 wird dadurch gut verdeutlicht. Tabelle 22 enthält die Aib-Winkel in dem Nonapeptid 9, das - wie bereits beschrieben (Seite 56) - weder als reine α- noch als reine 3_{10}-Helix aufgefaßt werden kann.

Tabelle 22. Die Aib-Bindungswinkel in 9 im Vergleich zu den gemittelten Werten nach Scheraga et al.[157].

Aminosäure	α	β	γ	δ	ϵ	η	ζ	ρ	σ	ω
Aib[2]	121.8	110.7	108.7	109.7	109.3	108.9	109.5	119.0	120.8	120.2
Aib[5]	122.6	107.1	109.8	108.6	111.2	111.2	108.9	116.0	122.1	121.8
Aib[6]	123.0	108.6	109.5	106.4	109.7	112.2	110.2	116.0	121.9	122.1
Literatur	122.2	106.8	110.6	106.8	110.6	110.6	111.1	116.8	122.6	120.4

Danach ist eine symmetrische Geometrie mit Winkeln um 109.5°, wie sie beim Vorliegen einer α-Helix ausgebildet sein sollte, nicht beobachtbar. Selbst Aib^5, das im nahezu rein α-helikalen Bereich der Nonapeptidstruktur zu liegen kommt, zeigt signifikante Abweichungen vom idealen Tetraederwinkel.

In Tabelle 23 schließlich sind die gefundenen Aib-Winkel in dem rein α-helikalen Undekapeptid 10 mit den Literaturwerten verglichen.

Tabelle 23. Bindungswinkel in den Aib-Resten des α-helikalen Undekapeptids 10 im Vergleich zu den gemittelten Werten nach Scheraga et al.[157].

	α	β	γ	δ	ϵ	η	ζ	ρ	σ	ω
Aib^2	121.0	110.2	106.6	109.6	112.4	110.6	107.5	116.6	124.2	119.1
Aib^4	119.8	106.4	111.5	108.2	113.2	109.9	107.5	115.8	125.0	119.2
Aib^8	121.9	104.4	112.7	107.8	110.0	111.9	109.9	116.1	122.3	121.2
Aib^{10}	122.8	113.7	106.8	107.6	105.8	109.8	112.7	111.2	121.2	127.6
Mittelwert d. α-helik. Teils	120.9	107.0	110.3	108.5	111.9	110.8	108.3	116.2	123.8	119.8
Literatur-mittelwert	122.2	106.8	110.6	106.8	110.6	110.6	111.1	116.8	122.6	120.4

Die von Scheraga et al. geforderte symmetrische Geometrie der Aib-Reste in α-Helix-Strukturen konnte, wie Tabelle 23 zeigt, nicht bestätigt werden. Die Winkel β und δ sind analog zu 3_{10}-helikalen Konformationen signifikant kleiner als 109.5°, während ϵ und η signifikant größer als der Tetraederwinkel sind. Da 10 bisher das einzige Aib-Polypeptid mit durchgehender α-Helix-Struktur ist, das röntgenographisch untersucht wurde, muß eine Erklärung für diesen Widerspruch weiteren Kristallstrukturanalysen vorbehalten bleiben.

IV.4. Die magnetische Nichtäquivalenz (MNE) der beiden C^{β}-Atome in den Aib-Resten

Bei den ^{13}C-NMR-Experimenten werden Signalaufspaltungen der geminalen C^{β}-Methylgruppen Aib-haltiger Peptide beobachtet. Die Größe dieses als magnetische Nichtäquivalenz (magnetic nonequivalence, MNE) bezeichneten Phänomens ist abhängig von der Stellung des Aib-Restes im Peptid und dessen Kettenlänge. Die größte bisher gefundene Signalaufspaltung wurde in dem α-helikalen Pentadekapeptid Boc-(L-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala)$_3$-OMe mit 5.1 ppm gefunden[139]. Abb. 37 gibt einen Ausschnitt des ^{13}C-NMR-Spektrums dieses Peptadekapeptids wieder, in Abbildung 38 sind die ^{13}C-NMR-T_1-Werte, wie sie aus Relaxationsmessungen resultierten, dargestellt[139,158].

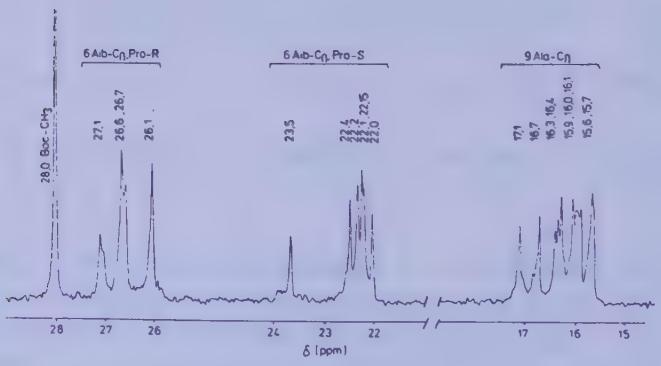


Abb. 37. Aliphatischer Bereich des ^{13}C-NMR-Spektrums von Boc-(L-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala)$_3$-OMe (100.6 MHz; $CHCL_3$)[139]

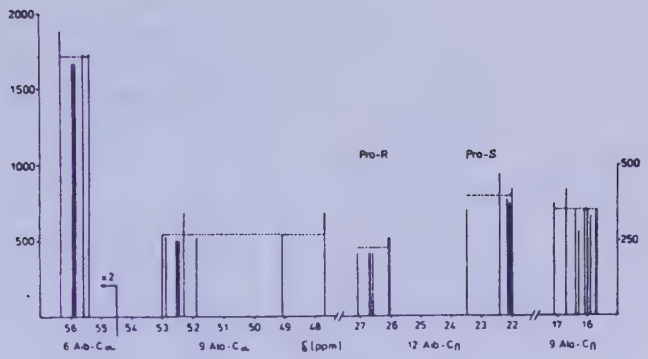


Abb. 38. ^{13}C-NMR-T_1-Werte der C^{α}- und C^{β}-Atome von Boc-(L-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala)$_3$-OMe (100.6 MHz; $CHCL_3$)[139,158].

Definiert man als pro-R-Kohlenstoffatom dasjenige C^{β}-Atom in Aib, das der Methylgruppe in D-Alanin entspricht, und als pro-S dasjenige, das der CH_3-Gruppe in L-Alanin entspricht, so wird daraus klar, daß in dem α-helikalen Pentadekapeptid die pro-R Methyl-C-Atome schneller relaxieren und eine Verschiebung zu tiefem Feld hin aufweisen (im Verhältnis zu den pro-S-C^{β}-Atomen)[139].

Die Signalaufspaltung beträgt für Aib-haltige Tri- bis Pentapeptide 0 bis 3 ppm, für α-helikale Polypeptide 3.5 bis max. 5.1 ppm. Diese Abhängigkeit der magnetischen Nichtäquivalenz von der Kettenlänge ist in Abb. 39 illustriert.

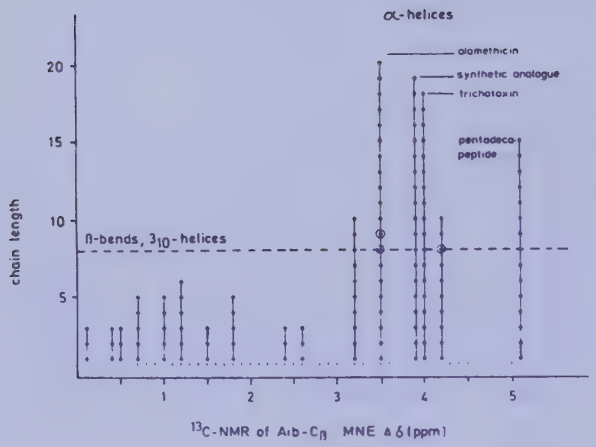
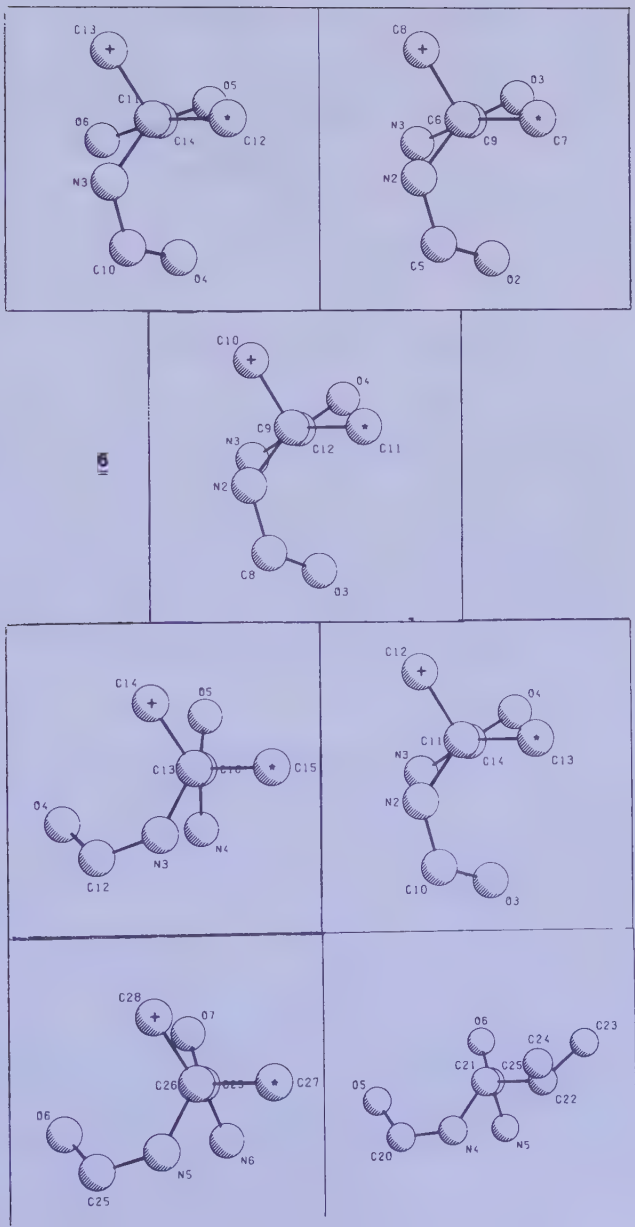
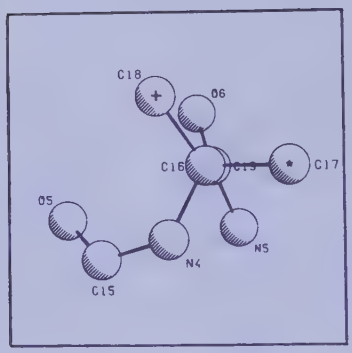


Abb. 39. Abhängigkeit der Signalaufspaltung in ^{13}C-NMR-Spektren von der Peptidkettenlänge[139].

Die Ursachen der magnetischen Nichtäquivalenz sind die relativ starren Konformationen, die Aib-haltige Peptide ausbilden. Dadurch kommt jeweils eines der beiden C^{β}-Atome in Aib in eine Orientierung relativ zu den innerhalb der Peptidkette benachbarten Carbonylgruppen, so daß eine Wechselwirkung mit den Carbonyl-π-Orbitalen ermöglicht wird. Das Tripeptid 4 zeigt im Verhältnis zu anderen Aib-Tripeptiden im ^{13}C-NMR-Spektrum praktisch keine Signalaufspaltung. Das wird verständlich, wenn man bedenkt, daß bei 4 der Aib-Rest die C-terminale Position einnimmt und somit nicht mehr Teil des starren β-Turns III ist. Rotationen um C-C-Einfachbindungen in diesem Teil des Tripeptids sind folglich ungehindert möglich, wodurch die Äquivalenz der beiden geminalen C^{β}-Atome in 4 gewahrt bleibt[133]. In Abb. 40 sind die Verhältnisse für je einen repräsentativen Aib-Rest in 4, 5, 6, 7, 8, 9 und 10 dargestellt.


4
C13
C11
O5
O6
C14
C12
N3
C10
O4
5
C8
O3
N3
C6
C9
C7
N2
C5
O2
6
C10
O4
C9
N3
C12
C11
N2
C8
O3
7
C14
O5
C13
C15
O4
N3
N4
C12
8
C12
O4
C11
N3
C14
C13
N2
C10
O3
9
Aib5
C28
O7
C26
C27
O6
N5
N6
C25
9
Val4
O6
C23
C24
C21
C25
C22
O5
N4
N5
C20



10

Abb. 40. Die relative Orientierung der pro-S-(*; horizontal nach rechts weisend) bzw. pro-R-(+; nach links oben weisend) C^{β}-Atome in 4, 5, 6, 7, 8, 9 und 10 gegenüber benachbarten Carbonylgruppen. Es ist jeweils ein repräsentativer Aib-Rest dargestellt, bei 9 außerdem der Valin-Rest, der ebenfalls eine starke MNE der geminalen C^{δ}-Atome aufweist, Blickrichtung ist von C^{α}(Aib) in Richtung C-Terminus.

Abb. 40 zeigt eindrucksvoll, daß Aib-Reste mit positiven (φ / ψ)-Winkelkombinationen (d.h. mit linksgängiger Konformation) in der Weise aufgebaut sind, daß das pro-S-C^{β}-Atom (*) mit den beiden C=O-Gruppen in Wechselwirkung tritt (4, 5, 6 und 8), während Aib-Resten mit negativen (φ / ψ)-Winkelwerten (d.h. rechtsgängiger Konformation) das pro-R-C^{β}-Atom (+) von den Carbonylgruppen flankiert wird (7, 9 und 10). Die Folge davon ist eine kürzere Relaxation und eine Tieffeldverschiebung der pro-S-C^{β}-Atom-Signale bei 4, 5, 6 und 8. Bei 7, 9 und 10 dagegen sind die pro-R-C^{β}-Atom-Signale tieffeldverschoben. Je nach der Gängigkeit eines Peptids müssen demnach die ^{13}C-NMR-Signale unterschiedlich zugeordnet werden.

Tabelle 24 gibt eine Zusammenstellung der Torsionswinkel von pro-S-C^{β} relativ zur C-terminalen Carbonylgruppe [α] bzw. von pro-R-C^{β} relativ zur C-terminalen C=O-Gruppe [β] wieder. [α] liegt demnach bei rechtsgängigen Konformationen bei $|95\pm15|°$, [β] entsprechend bei $|25\pm15|°$. Bei linksgängigen Strukturen kehren sich die Winkelwerte um, d.h. [α] = $|25\pm15|°$ und [β] = $|95\pm15|°$.

Tabelle 24. Vergleich der Torsionswinkel [α] und [β] in links- und rechtsgängigen Konformationen (s. Text, vgl. auch Abb. 40). Zusätzlich sind die jeweiligen ^{13}C-NMR-chemischen Verschiebungen angegeben.

Peptid	δ(S)	Aib-pro-S-C$^{\beta}$ [α°]	δ(R)	Aib-pro-R-C$^{\beta}$ [β°]
4 (β-Turn III)	25.2 ppm	α [C(12)-C(11)-C(14)-O(5)]=-20.4	25.2 ppm	β[C(13)-C(11)-C(14)-O(5)]=+100.5
5 Molekül(1)	26.7 ppm	α [C(7)-C(6)-C(9)-O(3)]=-27.7	24.1 ppm	β[C(8)-C(6)-C(9)-O(3)]=+91.4
5 Molekül(2)		α'[C(7)'-C(6)'-C(9)'-O(3)']=-27.8		β'[C(8)'-C(6)'-C(9)'-O(3)']=+92.8
6 (β-Turn)	26.2 ppm	α [C(11)-C(9)-C(12)-O(4)]=-36.3	24.5 ppm	β[C(10)-C(9)-C(12)-O(4)]=+83.6
7 (3^{r}_{10}-Helix)	24.4 - 25.5 ppm	α [C(7)-C(6)-C(9)-O(3)]=-89.9	26.5 - 27.3 ppm	β[C(8)-C(6)-C(9)-O(3)]=+28.3
		α [C(15)-C(13)-C(16)-O(5)]=-86.0		β[C(14)-C(13)-C(16)-O(5)]=+36.2
		α [C(21)-C(20)-C(23)-O(8)]=-109.8		β[C(22)-C(20)-C(23)-O(8)]=+12.4
8 (3^{l}_{10}-Helix)	25.7 - 26.9 ppm	α [C(13)-C(11)-C(14)-O(4)]=-33.9	24.7 - 25.7 ppm	β[C(12)-C(11)-C(14)-O(4)]=+86.3
		α [C(20)-C(18)-C(21)-O(6)]=-21.1		β[C(19)-C(18)-C(21)-O(6)]=+98.4
9 ('Mischhelix')	23.2 - 23.7 ppm	α [C(14)-C(12)-C(15)-O(4)]=-108.3	27.0 - 27.6 ppm	β[C(13)-C(12)-C(15)-O(4)]=+10.8
		α [C(27)-C(26)-C(29)-O(7)]=-107.6		β[C(28)-C(26)-C(29)-O(7)]=+13.3
		α [C(32)-C(30)-C(33)-O(8)]=-98.1		β[C(31)-C(30)-C(33)-O(8)]=+20.4
10 (α-Helix)	23.2 - 24.3 ppm	α [C(10)-C(9)-C(12)-O(4)]=-102.9	26.4 - 27.1 ppm	β[C(11)-C(9)-C(12)-O(4)]=+15.4
		α [C(17)-C(16)-C(19)-O(6)]=-109.4		β[C(18)-C(16)-C(19)-O(6)]=+14.7
		α [C(39)-C(38)-C(41)-O(12)]=-96.4		β[C(40)-C(38)-C(41)-O(12)]=+26.9

IV.5. Bindungsverhältnisse des mit tert-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützten N-Terminus von Peptiden

Die Urethangruppe, die von einer Boc-Schutzgruppe in Verbindung mit dem N-terminalen Ende einer Aminosäure oder eines Peptids gebildet wird, kann im Kristall sowohl die cis- als auch die trans-Konformation einnehmen. Cis- und trans-Konformationen der Urethanamidbindung besitzen nahezu gleichwertige Energieinhalte - in Gegensatz zur Peptidbindung, für die die trans-Konformation wesentlich energieärmer ist. Die Mittelwerte der Bindungslängen und -winkel, die in 31 Boc-geschützten Aminosäurederivaten mit cis- und trans-Urethanbindung gefunden wurden[159], sind in den Tabellen 25 und 26 mit den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Boc-Peptiden verglichen. Die einheitliche Zuordnung der Abstands- und Winkelwerte innerhalb der tert-Butyl-Gruppe ist in Abb. 41 schematisch dargestellt. Dabei ist C^t transständig zur Urethan-Carbonyl-Gruppe, C^{g+} entspricht der Methylgruppe, die 120° im Uhrzeigersinn von C^t entfernt ist, während C^{g-} sich 120° gegen den Uhrzeigersinn von C^t befindet[159].

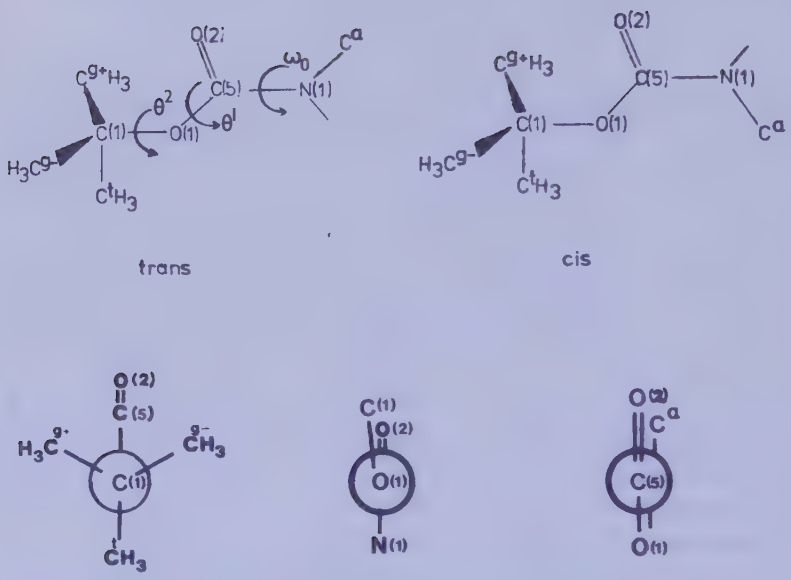


Abb. 41. Schematische Zeichnung der trans- bzw. cis-Konformation an Urethanamid-Bindungen. Die Atombeziffe-rung ist im Text erläutert. Zur Veranschaulichung der Torsionswinkel sind auch die entsprechenden Newman-Projektionen dargestellt:

θ^2 = $C^t C(1)O(1)C(5)$

θ^1 = C(1)O(1)C(5)N(1)

ω_0 = O(1)C(5)N(1)C^α .

Tabelle 25. Bindungslängen im N-Terminus der untersuchten Boc-geschützten Peptide verglichen mit Literaturwerten[159].

	C(1)-C(t)	C(1)-C(g^-)	C(1)-C(g^+)	C(1)-O(1)	O(1)-C(5)	C(5)-O(2)	C(5)-N(1)	N(1)-C^α
Literatur: cis	1.516	1.512	1.513	1.475	1.340	1.225	1.337	1.457
Boc-L-Pro-D-Val-OH (cis) 2	C(2)-C(1) 1.522	C(4)-C(1) 1.490	C(3)-C(1) 1.501	1.469	1.342	1.233	1.314	1.471
Boc-L-Ala-Aib-OH (trans) 3	C(4)-C(1) 1.496	C(3)-C(1) 1.511	C(2)-C(1) 1.493	1.474	1.347	1.195	1.360	1.453
Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe (trans) 4	C(1)-C(2) 1.518	C(3)-C(2) 1.502	C(4)-C(2) 1.557	1.472	1.348	1.217	1.340	1.443
Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe (trans) 6	C(1)-C(2) 1.511	C(1)-C(4) 1.527	C(1)-C(3) 1.498	1.456	1.354	1.219	1.337	1.447
Boc(Aib-Ala)$_2$-Aib-OMe (trans) 7	C(4)-C(1) 1.513	C(3)-C(1) 1.516	C(2)-C(1) 1.504	1.466	1.338	1.207	1.350	1.458
Boc-Pro-(Aib-Ala)$_2$-OH (trans) 8	C(2)-C(1) 1.517	C(4)-C(1) 1.493	C(3)-C(1) 1.486	1.475	1.348	1.211	1.338	1.456
Nonapeptid 9 (trans)	C(1)-C(3) 1.523	C(1)-C(4) 1.513	C(1)-C(2) 1.510	1.479	1.356	1.206	1.339	1.454
Undekapeptid (trans) 10	C(1)-C(2) 1.52	C(3)-C(2) 1.47	C(4)-C(2) 1.46	1.43	1.34	1.19	1.35	1.42
Mittelwert über alle trans-Gruppen	1.514	1.505	1.501	1.465	1.347	1.207	1.345	1.447
Literatur: trans	1.516	1.512	1.513	1.475	1.340	1.213	1.341	1.452

Tabelle 26. Bindungswinkel im N-Terminus der untersuchten Boc-geschützten Peptide verglichen mit Literaturwerten[159].

Peptid	$C^t-C^{Boc}-C^{g-}$	$C^t-C^{Boc}-C^{g+}$	$C^{g-}-C^{Boc}-C^{g+}$	$C^t-C^{Boc}-O^1$	$C^{g-}-C^{Boc}-O^1$	$C^{g+}-C^{Boc}-O^1$	$C^{Boc}-O^1-C^5$
Boc-Pro-Val-OH (cis) 2	112.0	110.5	112.0	101.5	108.6	111.7	121.3
Literatur (cis)	110.9	111.0	112.7	101.9	110.1	109.7	121.7
Boc-Ala-Aib-OH 3	109.5	112.2	112.1	102.1	109.7	110.8	119.7
Boc-Gly-Ala-Aib-OMe 4	111.6	109.8	114.6	101.7	109.5	108.8	121.6
Boc-Ala-Aib-Ala-OMe 6	110.0	111.6	112.6	102.5	109.8	109.9	121.9
Pentapeptid 7	111.9	110.4	112.7	101.4	110.0	109.8	120.3
Pentapeptid 8	111.2	110.4	114.2	102.8	108.9	108.6	121.4
Nonapeptid 9	112.3	110.3	112.4	101.2	109.6	110.6	122.3
Undekapeptid 10	108	111	112	103	109	113	120.3
Mittelwert über alle trans	110.6	110.8	112.9	102.1	109.5	110.2	121.1
Literatur (trans)	110.9	111.0	112.7	101.9	110.1	109.7	121.7

Tabelle 26. (Fortsetzung)

Peptid	$O^1-C^5-O^2$	$O^1-C^5-N^1$	$O^2-C^5N^1$	$C^5-N^1-C^\alpha$
Boc-Pro-Val-OH (cis) 2	124.9	111.2	123.9	125.4
Literatur (cis)	125.3	110.7	124.0	124.1
Boc-Ala-Aib-OH 3	126.4	109.0	124.6	118.5
Boc-Gly-Ala-Aib-OMe 4	125.8	109.8	124.5	119.6
Boc-Ala-Aib-Ala-OMe 6	125.5	110.0	124.5	119.4
Pentapeptid 7	126.7	109.2	124.1	122.9
Pentapeptid 8	125.9	109.8	124.3	118.6
Nonapeptid 9	126.2	108.8	125.0	119.3
Undekapeptid 10	127	109.2	121.2	118.5
Mittelwerte über alle trans	126.2	109.4	124.0	119.5
Literatur (trans)	126.0	109.8	124.2	121.3

Die Bindungslängen und -winkel im Bereich der tert-Butyl-Gruppe sowie des Sauerstoffatoms O(1) (vgl. Abb. 41, Seite 98) unterscheiden sich für die cis- bzw. trans-Konformation überhaupt nicht. Lediglich im Bereich der Urethangruppe sind verschiedene Werte für cis- und trans-Form beobachtbar. Die Unterschiede sind jedoch sehr gering und liegen zum Teil innerhalb der Fehlergenauigkeit. Trotzdem werden sie in völlig analoger Weise auch in den untersuchten Aib-Peptiden festgestellt.
Auch die gefundenen Torsionswinkel (zur Definition s. Abb. 41) stimmen mit den Literaturwerten hervorragend überein. Sie sind in Tabelle 27 zusammengestellt. Wie zu erwarten liegt der ω_0-Winkelwert im Dipeptid 2 mit einer cis-Urethan-Bindung nahe 0°. Die trans-gebundenen Peptide besitzen dagegen ω_0-Winkel von ca. 180°.

Tabelle 27. Die Torsionswinkel im N-Terminus der untersuchten Boc-geschützten Aib-Peptide (zur Winkelnomenklatur s. Abb. 41).

Peptid	ω_0 C(1)-C(5)-N(1)-C^α	θ^1 C(1)-O(1)-C(5)-N(1)	$\theta^{1'}$ C(1)-O(1)-C(5)-O(2)	θ^2 C(t)-C(1)-O(1)-C(5)	C^{g+}C(1)-O(1)-C(5)	C^{g-}C(1)-O(1)-C(5)
2	-7.7	+164.6	-17.2	-179.1	+63.1	-60.9
3	+176.9	-173.2	+5.9	+177.9	+58.3	-66.0
4	180.0	-175.0	+4.3	+174.0	+58.2	-67.8
6	-169.5	+176.2	-4.2	-172.2	+69.0	-55.4
7	+175.5	-162.0	+17.2	+170.4	+53.6	-70.9
8	-177.0	-175.3	+6.1	-174.8	+68.2	-56.8
9	-172.2	-171.1	+8.3	+173.9	+57.0	-67.4
10	-159.1	+175.3	-7.2	-173.5	+63.9	-59.3

IV.6. Vergleich der Strukturseqmente Boc-L-Pro- in 2 und 8

In Abschnitt 5 wurde erwähnt, daß der Energieunterschied zwischen cis- und trans-Isomeren im Urethanrest im Gegensatz zur Peptidbindung sehr gering ist. So kann die cis-Form in Kristallen bevorzugt sein, wenn tertiäre Stickstoffatome (wie z.B. in Boc-Pro-) oder starke intermolekulare Wechselwirkungen vorliegen[159]. Eine schematische Darstellung der beiden Isomeren im Segment Boc-Pro- ist in Abb. 42 wiedergegeben.

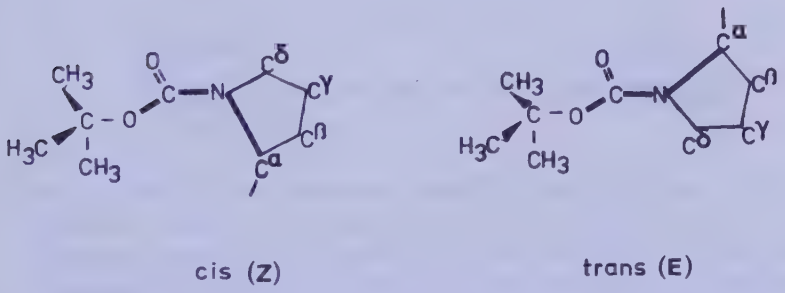


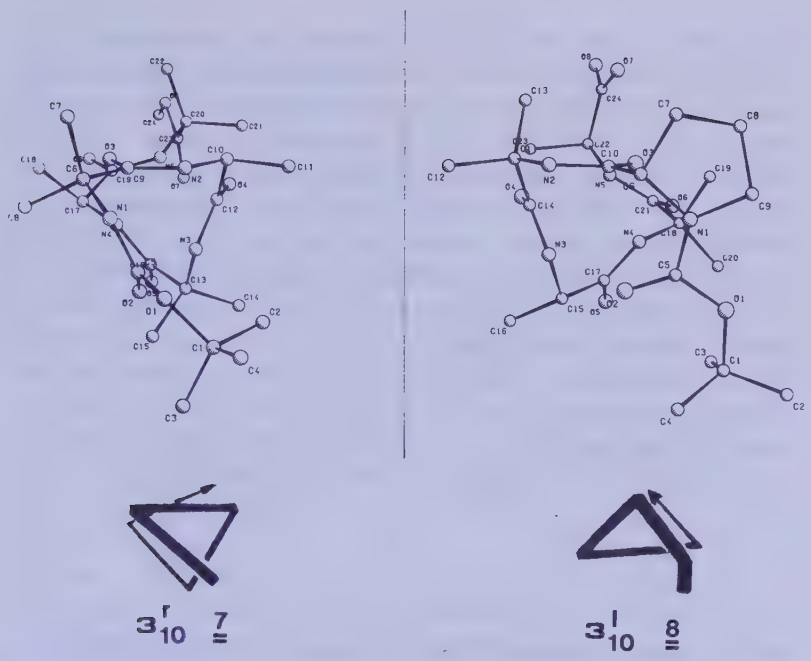
Abb. 42. Cis/trans-Isomerie im Strukturteil Boc-Pro-.

In Übereinstimmung mit dem bisher Gesagten bildet das Dipeptid 2 tatsächlich die cis-Konformation aus (vgl. Abb. 7, Seite 23), während in dem Pentapeptid 8 dagegen die weniger bevorzugte trans-Form vorgefunden wird (vgl. Abb. 18, Seite 46). Dieses unterschiedliche Verhalten wird verständlich, wenn man das Wasserstoffbrückenbindungsschema der beiden Verbindungen betrachtet. In 2 ist nämlich wegen der Kürze des Peptids die Ausbildung einer intramolekularen (4⟶1)-H-Brücke unmöglich. Durch die cis-Konformation am Urethanrest wird jedoch eine intermolekulare Wasserstoffbrücke (O(2).....H(4)-O(4)) möglich, deren Formation natürlich zu

einem Energiegewinn führt. Das Pentapeptidmolekül 8 erreicht andererseits durch die trans-Konformation, daß eine intramolekulare (4⟶1)-Wasserstoffbrücke (O(2).....H(3)-N(3)) gebildet werden kann, so daß zusammen mit den beiden anderen intramolekularen (4⟶1)-H-Brücken (O(3).....H(4)-N(4) und O(4).....H(5)-N(5)) im Endeffekt die stabile 3_{10}-Helix als Aufeinanderfolge dreier β-Turns entsteht. Aus der cis-Form heraus wäre, wie man aus Modellen ersehen kann, eine H-Brücke zwischen O(2) und N(3) und damit die 3_{10}-helikale Sekundärstruktur unmöglich. Ohne die dritte H-Brücke würde das System erheblich destabilisiert.

IV.7. Vergleich zwischen den Pentapeptiden 7 und 8

Das Pentapeptid 7 bildet eine rechtsgängige 3_{10}-Helixstruktur (3^{r}_{10}), das Pentapeptid 8 dagegen eine linksgängige 3_{10}-helikale Konformation (3^{l}_{10}). Auf diese konträren Drehrichtungen wurde schon im Zusammenhang mit der Strukturdiskussion von 8 (Seite 46) eingegangen. Eine anschauliche Darstellung der Verhältnisse bietet Abb. 43, in der die beiden Pentapeptide in derselben Orientierung entlang ihrer Helixachse gezeichnet sind.



3^{r}_{10} 7

3^{l}_{10} 8

Abb. 43. Vergleich der 3^{r}_{10}-Helix in Boc-Aib-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe 7 mit der 3^{l}_{10}-Helix in Boc-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH 8. Blickrichtung ist entlang der dreizähligen Helixachse, die N-terminale Boc-Schutzgruppe ist jeweils rechts unten, dem Betrachter zugewandt zu finden. Der Drehsinn ist durch Pfeile markiert.

Da beide Pentapeptide die alternierende Sequenz Aib-Ala-Aib-Ala enthalten, wobei dieser Teil in 7 direkt der Boc-Schutzgruppe angekuppelt ist, während in 8 zwischen beiden ein Prolinrest eingelagert ist, sollte man annehmen, daß dieses Prolin für die unterschiedliche Drehrichtung in den Pentapeptiden verantwortlich ist. Diese Vermutung kann jedoch nicht richtig sein, weil das Tetrapeptid Boc-Pro-Aib-Ala-Aib-OBzl, bei dem gegenüber 8 nur das C-terminale Ala^{5} fehlt, (φ / ψ)-Winkelwerte ausbildet, die eine rechtsgängige

Konformation anzeigen[22] (vgl. Tabelle A1 des Anhangs). Wie schon mehrfach erwähnt haben verschiedene Schutzgruppen nahezu keinen Einfluß auf die Sekundärstruktur von Oligopeptiden (s. Seite 39 bzw. 47). Das entscheidende Kriterium für die Umkehrung des Drehsinns, wie es am Beispiel des Tetrapeptids und 8 demonstriert wurde, kann - abgesehen von Lösungsmitteleffekten - demzufolge nur auf die verschiedene Kettenlänge zurückgeführt werden. Geometrische Verhältnisse in kurzen Oligopeptiden lassen sich also keinesfalls auf längere Peptide übertragen. So ist es z.B. unsinnig, anhand der Torsionswinkel eines einzelnen Aminosäurerestes eine α-Helix-Konformation zu postulieren. In der Literatur wird dieser Fehler häufig, u.a. auch bei einer N-Acetyl-L-alanyl-Seitenkette (φ = -83.6°; ψ = -24.1°) begangen[160].

IV.8. Vergleich zwischen dem Nonapeptid 9 und dem Undekapeptid 10

Das Undekapeptid 10 liegt bis auf den nichthelikalen C-Terminus als reine α-Helix vor, im Nonapeptid 9 wird dagegen eine 'Mischhelix', bestehend aus (4⟶1)-, (5⟶1)- sowie gegabelten Wasserstoffbrückenbindungen beobachtet (s. Seite 55).
In Abb. 44, in der die Torsionswinkel von 9 und 10 gegen die Sequenz abgetragen sind, läßt sich kein Unterschied der'Mischhelix' zur α-Helix feststellen.

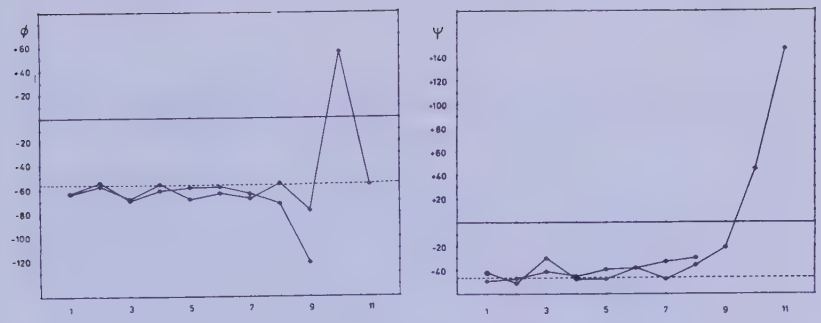
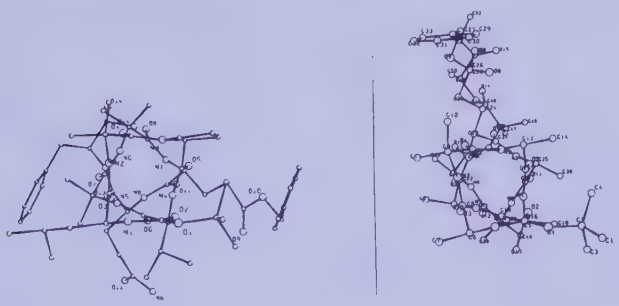


Abb. 44. Torsionswinkel von 9 (◆) bzw. 10 (◇) entlang der Sequenz.

Auch Abb. 45 unterstreicht die Ähnlichkeit der Helices in 9 und 10. Die Darstellungsweise entspricht derjenigen von Abb. 43. Wie dort ist auch hier die Blickrichtung vom N- zum C-Terminus entlang der vierzähligen Helixachse.



9 10

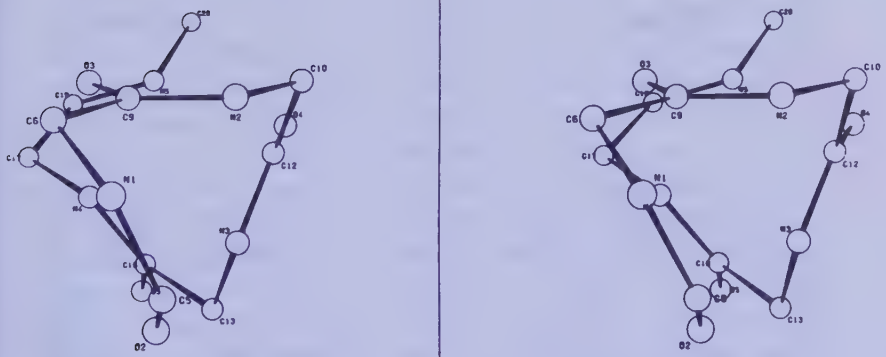
Abb. 45. Perspektivische Darstellung der Helices in 9 und 10. Die Boc-Schutzgruppe ist nach rechts vorne dem Betrachter zugewandt, Blickrichtung ist entlang der vierzähligen Helixachse.

In 9 sind die voluminösen, hydrophoben Seitengruppen parallel zur Boc-Urethanbindung ausgerichtet (horizontal), während sie in 10 senkrecht dazu stehen (nach oben). Dadurch entsteht für das Nonapeptid 9 ein mehr elliptischer Umriss (Abb. 45). Die Gestalt des Undekapeptids 10 entspricht dagegen eher einem kreisförmigen Zylinder mit einem Schwanz, bestehend aus Glu(OBzl)-Seitenkette und nichthelikalem C-Terminus. Insgesamt läßt sich feststellen, daß die äußerliche Form von 9 der reinen α-Helix-Struktur des Undekapeptids 10 wesentlich ähnlicher ist, als den beiden gegenläufigen 3_{10}-Helices in 7 bzw. 8 (vgl. Abb. 43).

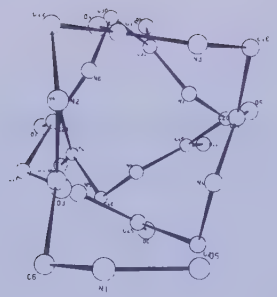
V. Helixberechnungen

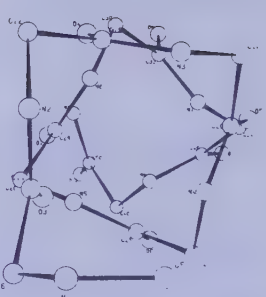
V.1. Die Zähligkeit von 3_{10}-, α- und π-Helixzylindern

Beim Gang von der 3_{10}- über die 3.6_{13} (= α-)- zur 4.4_{16} (= π-)-Helix vergrößert sich die Zahl der pro Windung nötigen Aminosäurereste (von 3 über 3.6 zu 4.4) und entsprechend die Zahl der von einer intramolekularen H-Brücke eingeschlossenen Atome (von 10 über 13 zu 16). Blickt man entlang der Helixachsen, wie in Abb. 46, so läßt sich dieser Übergang auch an der unterschiedlichen Zähligkeit verfolgen.

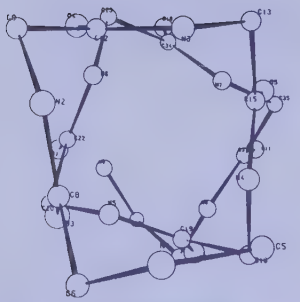


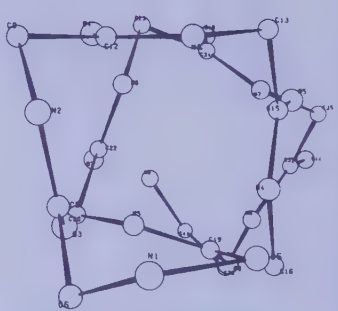
a) 3_{10}-Helix (7)



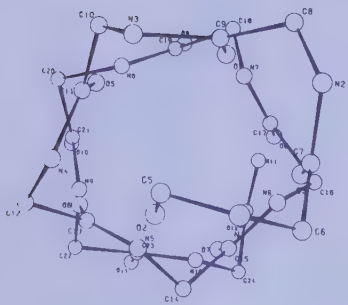


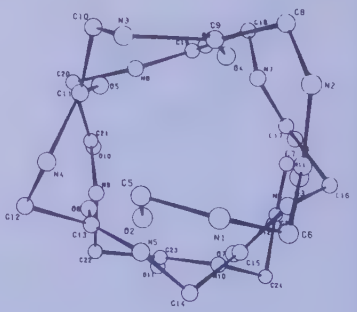
b) 'Mischhelix'





c) α-Helix ($\underline{\underline{10}}$)





d) π-Helix (Modell)

Abb. 46. Stereoskopische Darstellung der a) 3_{10}-Helix, b) 'Mischhelix', c) α-Helix, d) π-Helix entlang der Helixachse.

Die 3_{10}-Helix besitzt demnach dreizählige Symmetrie, wobei jede Seite des durch Projektion auf die Papierebene entstehenden Dreiecks von einer Peptidebene gebildet wird. Auf diese Weise kommen C^{α}-Atome mit voluminösen Seitengruppen, aber auch N-Atome oder Carbonylgruppen, entlang der Helixachse direkt übereinander zu liegen. Abweichungen der intramolekularen (4⟶1)-H-Brücken von der Linearität sowie möglicherweise sterische Behinderungen besonders voluminöser Seitengruppen sind die Folge davon.
Die Symmetrie der 'Mischhelix' (Abb. 46b))wird durch die Vierzähligkeit der α-Helixachse bestimmt. Allerdings zeigt der C-terminale Teil dieser Helix (in Abb. 46b) vom Betrachter aus gesehen hinten) eine Verjüngung hin zu dreizähliger Symmetrie, wie man sie in 3_{10}-helikalen Konformationen beobachtet. Dieses Resultat steht in hervorragender Übereinstimmung zu den beiden ß-Turns III (C_{10}-Strukturen), die im Nonapeptid 9 das C-terminale Ende der 'Mischhelix' abschließen.
In der reinen α-Helix des Undekapeptids 10 (Abb. 46c)) ist die vierzählige Symmetrie dagegen über die gesamte Helixlänge beibehalten. Da hierzu 3.6 ebene Peptideinheiten pro Windung verwendet werden, stehen voluminöse Seitengruppen an den Eckpunkten der Vierecke genau auf Lücke, wodurch sterische Behinderungen ausgeschlossen werden. Eine weitere Folge der resultierenden Verdrillung ist, daß sich N-Atome und entsprechende Carbonylgruppen in benachbarten Helixwindungen zu praktisch idealen, linearen (5⟶1)-H-Brückenbindungen verknüpfen lassen.
Die noch voluminösere π-Helix (Abb. 46d)) besitzt entsprechend 4.4 Peptideinheiten pro Windung bereits fünfzählige Symmetrie. Wie bei der α-Helix stehen auch hier die einander äquivalenten Atome auf Lücke. Der Grund dafür, daß die π-Helix bisher noch nicht in einer Molekülstruktur vorgefunden wurde, liegt wohl daran, daß sich in der π-Helix die Van der Waals Radien der Atome nicht mehr berühren. Der im Helixinnern so entstehende axiale Hohlraum führt zu einer erheblichen Destabilisierung der π-Helix-Struktur, verursacht

durch die Verringerung der Van der Waals-Anziehung[56]. 3_{10}- und α-Helices besitzen im Gegensatz zur π-Helix keine axialen Hohlräume. Dieser Sachverhalt kommt in Abb. 46 nicht deutlich genug zum Ausdruck.

V.2. Helixradien

Zur Berechnung der Helixradien wurden für die verschiedenen Helixtypen (3^r_{10} in 7, 3^l_{10} in 8, 'Mischhelix' in 9, α in 10 und π eines Modells) jeweils mehrere Ausgleichsebenen und die dazu maximalen Abstände aller backbone-Atome (d.h. ohne Seiten- und Schutzgruppen) bestimmt. Als Ausgleichsebenen wurden die planaren Peptideinheiten gewählt, die, um das Wasserstoffbrückenschema und damit die Helix selbst bilden zu können, nahezu parallel in Richtung der Helixachse an der jeweiligen Helixoberfläche liegen müssen. Die Einzelwerte wurden für jede Helixart gemittelt und in Tabelle 28 den Literaturwerten[56] gegenübergestellt.

Tabelle 28. Berechnete Helixradien im Vergleich mit Literaturwerten[56].

Helixart	3^r_{10}(7)	3^l_{10}(8)	'Mischform'(9)	α(10)	π(Modell)
Mittelwert (s. Text)	1.9 Å	1.8 Å	2.1 Å	2.1 Å	2.6 Å
Literaturwerte	1.9 Å	1.9 Å	——	2.3 Å	2.8 Å

Die allgemein kleineren Werte - gegenüber den in der Literatur verbreiteten - sind wahrscheinlich auf eine andere als die oben vorgeschlagene Berechnungsmethode zurückzuführen.

So sind z.B. graphische Bestimmungsweisen sicher ungenauer als das hier angewandte Verfahren. Zudem stammen die selbst in neuester Literatur angegebenen Helixparameter zum Teil aus dem Jahre 1951[52], zum Teil von 1965[63]. Es ist anzunehmen, daß damals weniger genaue experimentelle Ergebnisse zur Helixparameterberechnung zur Verfügung standen als heute.
Auf jeden Fall wird aus Tabelle 28 der Gang von der schlanken 3_{10}-Helix über die α- hin zur voluminösen π-Helix erkennbar. Der mit dem Wert für die α-Helix identische Radius der 'Mischhelix' (2.1 Å) ist ein weiterer Beweis dafür, daß die Gestalt des 'Mischhelixzylinders' stärker von dem α-helikalen Bereich bestimmt wird als von der 3_{10}-helikalen Komponente. Dieses Resultat war schon auf Grund der großen Ähnlichkeit zwischen Abb. 46b) und c) zu erwarten gewesen.

V.3. Ganghöhen

Als Ganghöhe bezeichnet man den in Helixrichtung meßbaren Anstieg der Peptidkette pro Aminosäurerest.
Zur Ganghöhenbestimmung wurde die bereits zitierte Abstandsformel[94] (Gleichung (1), Seite 34) verwendet. Da beim 3_{10}-Helixtyp entsprechende Atome parallel zur Helixachse direkt übereinander zu liegen kommen, ist die Ganghöhe 1/3 des Abstandes dieser Atome voneinander.
In Tabelle 29 sind die berechneten Werte der beiden Pentapeptide 7 und 8 mit dem Literaturwert der 3_{10}-Helix verglichen. Der Vollständigkeit halber ist auch der Anstieg von einem Punkt der 3_{10}-Helix bis zum darüberliegenden Punkt der nächsten Windung aufgeführt. Dieser Wert ergibt sich bei der 3_{10}-Helix einfach durch Multiplikation der Ganghöhe mit drei.

Tabelle 29. Anstieg pro Windung und Ganghöhe von 7 und 8 im Vergleich zu den Literaturwerten[56].

	Pentapeptid 7 (3^r_{10}-Helix)	Pentapeptid 8 (3^l_{10}-Helix)	Literaturwert
Anstieg pro Windung	5.76 Å	5.76 Å	6.0 Å
Ganghöhe	1.92 Å	1.92 Å	2.0 Å

Dabei wurde der Abstand N(1).....N(4) in 8 nicht berücksichtigt, weil er vermutlich wegen einer durch den Prolinrest hervorgerufenen Verzerrung, mit 4.76 Å völlig aus dem Rahmen fiel.
Analog zur Helixradiusbestimmung fällt auch hier auf, daß alle vier Werte kleiner sind als die entsprechenden Parameter in der Literatur.
Die Berechnung der Ganghöhe nach der beschriebenen Methode stößt im Falle der α- bzw. π-Helix auf eine Schwierigkeit. Dadurch, daß die äquivalenten Atome hier in benachbarten Windungen zueinander auf Lücke stehen, ist der Abstand zwischen entsprechenden Atomen nämlich etwas verlängert gegenüber dem 3_{10}-Helix-Fall. Aus diesem Grunde wurde versucht, die Ganghöhe der α-Helix graphisch zu bestimmen. Gemäß Abb. 47 mußte dazu eine möglichst unverzerrte Projektion des α-Helix-Zylinders in der Papierebene hergestellt werden. Durch Einzeichnen der bestmöglichen Helixachse und Fällen des Lots jeweils von den C^α-Atomen auf diese Achse, konnte die Ganghöhe durch Abmessen des Abstandes zwischen zwei benachbarten Lotfußpunkten ermittelt werden. In Abb. 47 ist das für die Aminosäurereste eins bis neun des Undekapeptids 10 dargestellt.

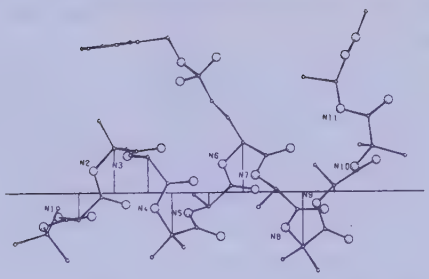


Abb. 47. Graphische Ganghöhenbestimmung bei der α-Helix des Undekapeptids **10** (s. Text).

Aus den unter Berücksichtigung des Skalenfaktors resultierenden acht Parametern ergab sich so ein Mittelwert von

$$\bar{x} = 1.41 \text{ Å}$$

für die Ganghöhe der α-Helix.
Dieselbe Vorgehensweise bei einem weiteren Plot mit anderen Projektionseckpunkten und einer anderen empirischen Helixachse führte zu einem Ergebnis von

$$\bar{x} = 1.17 \text{ Å},$$

wobei die einzelnen Werte sehr stark streuten (zwischen 0.64 und 1.77 Å). Die Ursachen für die großen Abweichungen liegen zum einen in der perspektivischen Darstellung der Plots, was zu Verzerrungen der Abstände senkrecht zur Papierebene führt und zum andern in der Ungenauigkeit, die durch die empirische Wahl der Helixachse entsteht.
Trotz der guten Übereinstimmung des ersten Mittelwertes ($\bar{x}$ = 1.41 Å) mit der Theorie (1.5 Å)[161] wurde aus diesem Grunde die rechnerische Bestimmung der Ganghöhe gegenüber der graphischen bevorzugt, auch wenn sie, wie bereits beschrieben, durch die Atomanordnung auf Lücke mit einem kleinen Fehler behaftet ist.

So wurde der Abstand zwischen N_i und N_{i+4} in vier Fällen (im Bereich der unverzerrten α-Helix von $\underline{\underline{10}}$) berechnet, durch vier geteilt, und der Mittelwert aus den Einzelergebnissen gebildet:

$$\left.\begin{array}{lll} d(N(1).....N(5)) = 6.15\ \text{Å} & \Longrightarrow & x = 1.54\ \text{Å} \\ d(N(2).....N(6)) = 6.19\ \text{"} & \Longrightarrow & x = 1.55\ \text{"} \\ d(N(3).....N(7)) = 5.99\ \text{"} & \Longrightarrow & x = 1.50\ \text{"} \\ d(N(4).....N(8)) = 6.07\ \text{"} & \Longrightarrow & x = 1.52\ \text{"} \end{array}\right\} \bar{x} = 1.53\ \text{Å}.$$

Der resultierende Mittelwert $\bar{x} = 1.53$ Å ist nach dem oben Gesagten zwar systematisch etwas zu groß (als Zahlenwert für die Ganghöhe), er ist jedoch genauer und vor allem, wegen seiner leichten Reproduzierbarkeit für Vergleiche zwischen verschiedenen Helices wesentlich besser geeignet. Der Begriff der Ganghöhe sollte deswegen durch einen durch vier dividierten Abstand zwischen N_i und N_{i+4} ersetzt werden. Die analoge Berechnung der Abstände $N_i.....N_{i+4}$, angewandt auf die 'Mischhelix' des Nonapeptids $\underline{9}$, lieferte folgende Einzelergebnisse:

$$\begin{array}{lll} d(N(1).....N(5)) = 6.31\ \text{Å} & \Longrightarrow & x = 1.58\ \text{Å} \\ d(N(2).....N(6)) = 6.24\ \text{"} & \Longrightarrow & x = 1.56\ \text{"} \\ d(N(3).....N(7)) = 6.31\ \text{"} & \Longrightarrow & x = 1.58\ \text{"} \\ d(N(4).....N(8)) = 6.74\ \text{"} & \Longrightarrow & x = 1.68\ \text{"} \\ d(N(5).....N(9)) = 6.91\ \text{"} & \Longrightarrow & x = 1.73\ \text{"} \end{array}$$

Während die ersten drei Werte (1.58, 1.56 und 1.58 Å) mit dem für die α-Helix bestimmten Mittelwert recht gut übereinstimmen, sind bei den beiden letzten Abständen signifikante Verlängerungen bemerkbar. Da der C-Terminus des Nonapeptids $\underline{9}$ einen 3_{10}-helikalen Bereich ausbildet, war das nicht anders zu erwarten gewesen. Die Verjüngung von der α- zur schlanken 3_{10}-Helix mußte mit einer solchen Verlängerung verbunden sein. Wegen dieser Übergangssituation konnte aus den fünf Abstandswerten von $\underline{9}$ kein Mittelwert gebildet werden.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß analoge Berechnungen an einem π-Helix-Modell zu einem Mittelwert von

$$\bar{x} = 1.24 \text{ Å}$$

führten. Die Mittelung wurde dabei mit sieben Einzelparametern durchgeführt. Der gegenüber dem Literaturwert (1.1 Å)[56] signifikant größere Abstand steht mit dem in Tabelle 28 zitierten, im Verhältnis zur Literaturangabe (2.8 Å)[56] kleineren π-Helixradius von 2.6 Å in Einklang. Nach diesen Ergebnissen ist die π-Helix etwas schlanker, und damit länger, als sie bisher beschrieben wurde.

V.4. Helixlängen

Legt man der Bestimmung von Helixlängen die im vorigen Abschnitt errechneten Ganghöhen bzw. deren Modifizierungen zugrunde, so wird die 3_{10}-Helix in den beiden Pentapeptiden 7 und 8 (Ganghöhe jeweils 1.92 Å) unter Vernachlässigung der Schutzgruppen je 9.6 Å lang. Die Dicke von Lipid-Doppelschicht-Membranen, wie sie zu Membranpermeabilitätsmessungen verwendet werden, beträgt etwa 20 Å. Daher lassen sich die membranmodifizierenden Eigenschaften von 7 nur durch die Formation oligomerer Aggregate aus Pentapeptidmolekülen 7 in entsprechender Orientierung erklären. Kopf-Schwanz-verknüpfte dimere Einheiten hätten ungefähr die notwendige Länge, um eine Membranschicht überspannen zu können. In einem kürzlich erschienenen Artikel, der die Assoziierungstendenz Aib-haltiger Oligopeptide beschreibt, wird für das 3_{10}-helikale Pentapeptid Z-$(Aib)_5$-OBu^t ein Anteil von 20 % an Dimeren in 0.02 molarer Lösung in Chloroform nachgewiesen[142].
Bei dem Nonapeptid 9, dessen ($N_i \ldots\ldots N_{i+4}$)-Abstands-Mittelwert aus den genannten Gründen nicht gebildet werden konnte,

errechnet sich der Abstand zwischen N(1) und N(9) und damit die 'Mischhelix'-Länge in $\underline{9}$ zu ungefähr 13.1 Å.
Für das α-helikale Undekapeptid $\underline{\underline{10}}$ ($\bar{x}$ = 1.53 Å) erhält man unter Einbeziehung von neun Aminosäureresten eine Helixlänge von 13.8 Å, bzw. 15.3 Å für zehn Aminosäurereste.

V.5. Van der Waals-Radien der Helices

Um die genaue Raumbeanspruchung von α- und 3_{10}-Helix bestimmen zu können, wurden Van der Waals-Plots entlang den Helixachsen angefertigt, in denen die Atomkalotten die Raumausfüllung sehr gut veranschaulichen (Abb. 48).

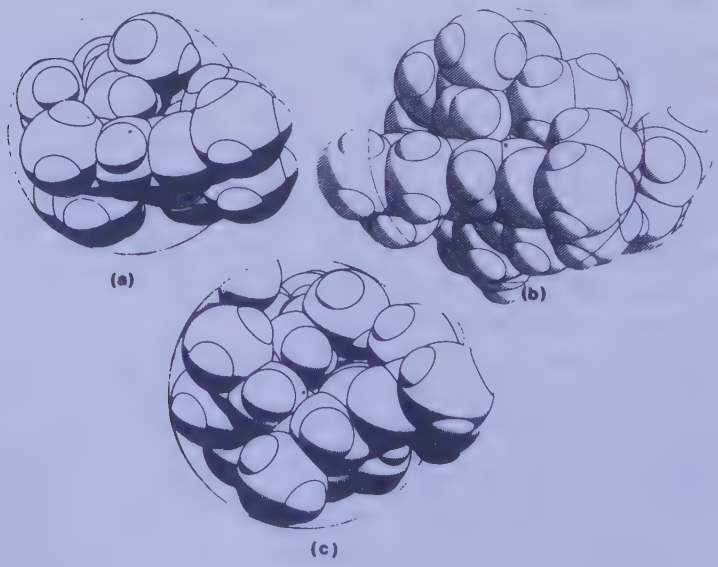


Abb. 48. Van der Waals-Plots der 3_{10}-Helix in $\underline{7}$ (a), der 'Mischhelix' in $\underline{9}$ (b) und der α-Helix in $\underline{\underline{10}}$ (c); Blickrichtung ist jeweils parallel zur Helixachse.

In der Darstellungsweise der Abb. 48 wurden als Van der Waals-Radien die in der Literatur allgemein akzeptierten Werte von Bondi[80] verwendet, der für Wasserstoff angegebene Radius wurde dabei allerdings von 1.2 Å auf 1.0 Å verkleinert[79], was jedoch keine wesentlichen Auswirkungen auf die Berechnungen hat:

C = 1.70 Å; H = 1.00 Å; N = 1.55 Å; O = 1.52 Å.

Durch Einzeichnen eines empirischen Kreises und durch Division des abgemessenen Durchmessers mit den entsprechenden Skalenfaktoren ergaben sich für die Durchmesser bzw. Radien folgende Zahlenwerte:

	3_{10}-Helix (a)	'Mischhelix' (b)	α-Helix (c)
d[Å]	8.6	9.9	9.4
r[Å]	4.3	5.0	4.7

Daraus lassen sich mehrere Schlüsse ziehen:

1. Die 3_{10}-Helix ist in der Tat schlanker als die α-Helix. Allerdings sind die Unterschiede in der Raumausfüllung der beiden Helixtypen nicht sehr gravierend.
2. Der Wert für die 'Mischhelix' $\underline{\underline{9}}$ sollte zwischen denen der reinen 3_{10}- bzw. α-Helices liegen. Die großen, voluminösen Seitengruppen von Leu[1], Val[4], Glu(OBzl)[7], Gln[8] sowie Pheol[9] besitzen jedoch eine derartige Raumbeanspruchung (vgl. Abb. 45, Seite 107), daß eine eventuell beobachtbare Verjüngung des 'Mischhelix'-Zylinders dadurch überkompensiert wird.
3. Aus Abb. 48 ist ersichtlich, daß trotz dreizähliger Symmetrie des 3_{10}-Helix- und vierzähliger Symmetrie des α-Helix-Zylinders die kreisförmige Umhüllung unter Einbeziehung der Seitengruppen in beiden Fällen die beste

Näherung für die Raumausfüllung darstellt.

4. Ein Vergleich der Abb. 48 mit Abb. 46 (Seiten 109, 110) demonstriert eindrucksvoll, daß sich im "realen" Molekül die Van der Waals-Radien im Innern der Helices tatsächlich berühren. Ein Hohlraum entlang der Helixachse, den Abb. 46 vortäuscht, ist selbstverständlich weder in der 3_{10}- noch in der α-Helix existent.

V.6. Bestimmung von Porengrößen

Durch Aggregation einer unterschiedlichen Anzahl von Helices in paralleler Anordnung sind auch die einzelnen Dipolmomente parallel zueinander orientiert. Dies führt zu einer elektrostatischen Abstoßung unter Bildung von Poren variabler Größe. Die dabei beobachtbaren Leitwerte sind mit der bei der Porenbildung involvierten Monomerenzahl korreliert[109]. Theoretisch lassen sich Kanäle aus mindestens drei Einzelmolekülen konstruieren. Eine Obergrenze für die Molekülzahl besteht nicht direkt, es sollen im Folgenden jedoch nur Poren aus maximal zehn Helices betrachtet werden.
Zur Bestimmung von Porendurchmessern wurden Daten der 3^{r}_{10}-Helix in $\underline{\underline{7}}$ und der α-Helix in $\underline{\underline{10}}$ verwendet. Die 3^{l}_{10}-Helix in $\underline{\underline{8}}$ wurde dazu nicht herangezogen, weil sie dieselben Dimensionen wie die rechtsgängige Helix $\underline{\underline{7}}$ besitzt, und deshalb gleiche Ergebnisse liefert. Auch auf Berechnungen mit der unrepräsentativen 'Mischhelix' in $\underline{\underline{9}}$ sowie auf das π-Helix-Modell wurde in diesem Zusammenhang verzichtet.
Setzt man eine kreisförmige Anordnung der Monomeren bei der Porenbildung voraus, so lassen sich unter Anwendung der Van der Waals-Plots der Abb. 48 graphisch Poren mit variablem, jeweils "minimalem" Durchmesser darstellen. In Abb. 49 ist das für den α-Helix-Zylinder (Abb. 48(c)) bei einer Zahl von drei bis sechs Monomeren illustriert.

Abb. 49. Poren gebildet aus 3 bis 6 α-Helix-Molekülen $\underline{\underline{10}}$.
(vgl. Abb. 48(c)).

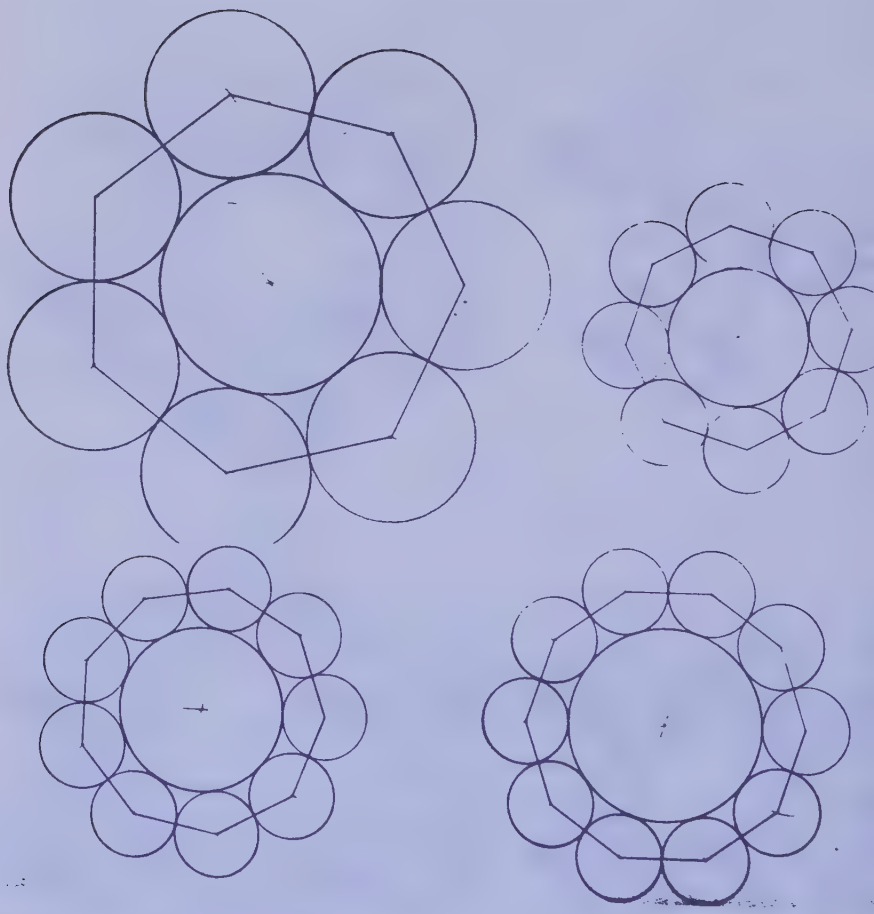


Abb. 50. Schematische Darstellung von Poren durch Aggregation von 7 bis 10 α-Helix-Zylindern. Die Kreisradien der Monomeren entsprechen maßstabsgetreu den Ergebnissen der Van der Waals-Radius-Bestimmung für die α-Helix $\underline{\underline{10}}$. Nicht berücksichtigt sind mögliche Beteiligungen von Solvensmolekülen, die zu einer Änderung der jeweiligen Porengröße führen können.

Die analogen Aggregate aus 3_{10}-Helix-Zylindern entsprechen in ihren Darstellungsweisen den Abbildungen 49 bzw. 50 und sind deshalb aus Platzgründen nicht extra aufgeführt.
In der Abb. 49 ist die (OBzl)-Seitenkette an Glu^6 weggelassen worden, weil sie auf die ionophoren Eigenschaften des Undekapeptids 10 bzw. des Alamethicins keinen Einfluß hat, die ebenfalls unwesentliche Boc-Schutzgruppe ist jeweils nach rechts orientiert. Solvenseinflüsse wurden dabei vernachlässigt, obwohl durch Anlagerung einer monomolekularen Wasserschicht an die durch H-Brücken verbundenen Peptideinheiten (also zwischen den Seitenketten) der Porendurchmesser etwas kleiner werden wird. Es ist anzunehmen, daß H_2O-Moleküle sich auch zwischen die einzelnen Monomeren einlagern, so daß es zu einer Reduzierung der abstoßenden Kräfte kommt, die aus den parallel ausgerichteten Dipolmomenten resultieren. Das würde aber zu einer Aufweitung und somit zu einer Vergrößerung der Pore führen[50,108,113].
Beide Effekte wirken einander entgegen, und kompensieren sich zumindest teilweise.
Unter Berücksichtigung des Skalenfaktors sind die Porendurchmesser für Aggregate aus drei bis zehn α-Helices graphisch aus den Abbildungen 49 und 50 bestimmbar. Die Ergebnisse sind zusammen mit den analog ermittelten Porengrößen für Aggregate aus 3_{10}-Helices in Tabelle 30 zusammengestellt.

Tabelle 30. Porendurchmesser für hypothetische kreisförmige Aggregate aus 3 bis 10 parallel ausgerichteten α - bzw. 3_{10}-Helices.

Monomerenzahl		3	4	5	6	7	8	9	10
Porengröße [Å]	α	1.5	3.9	6.6	9.4	12.3	15.2	18.0	21.1
	3_{10}	1.3	3.6	6.0	8.6	11.1	13.9	16.4	19.1

Aus Tabelle 30 folgt, daß die Porengrößen von α-Helix- und 3_{10}-Helix-Aggregaten nicht wesentlich voneinander abweichen. Ein Beispiel soll demonstrieren, wie realistisch die gefundenen Werte sind:

Der Ionenradius von K^+ beträgt 1.33 Å, sein Debye'scher Radius, der durch die Gegenionenwolke um das solvatisierte Zentralion bestimmt wird, liegt in 0.1 molaren Konzentrationen bei 9.6 Å, in 0.01 molaren Konzentrationen bei 30.4 Å. Je verdünnter die Lösung, desto größer ist demnach die Gegenionenhülle der solvatisierten Ionen[114,162]. Da die Salzkonzentrationen in experimentellen ionophoren Systemen in diesem Bereich liegen, müßten Poren ab vier Monomeren den Transport selbst voluminöser Ionen durch biologische Membranen bewerkstelligen können.

In einer Arbeit von Hanke und Boheim, die den niedrigsten Leitwert der Alamethicin-Pore zum Thema hat[112], werden experimentelle Leitwerte von KCl und dem voluminösen Tris-Hepes-Molekül mit bestimmten Porendurchmessern in Verbindung gebracht. Der niedrigste Leitwert, bei dem Ca^{2+}, Cl^-, Tris-H^+ und $Hepes^-$ die Membran nicht durchdringen, besitzt demnach einen Porendurchmesser von 6.3 Å. Der nächsthöhere Zustand mit einem Durchmesser von 8.4 Å ist bereits unselektiv und für alle genannten Ionen permeabel[112].

Verglichen mit den in dieser Arbeit gefundenen Werten entspräche dem niedrigsten Zustand demnach das pentamere Aggregat, während das nächsthöhere, für alle Ionen durchlässige Aggregat aus sechs Helix-Molekülen aufgebaut sein müßte. Alle weiteren Porenzustände lassen sich in analoger Weise mit heptameren, oktameren usw. Aggregaten korrelieren (vgl. Tabelle 30).

VI. Zusammenfassung

Als Resultat von Röntgenstrukturanalysen wurden die Molekül- und Kristallstrukturen folgender Verbindungen diskutiert:

N-Cl-Ac-D-Ival-OH 1
Boc-L-Pro-D-Val-OH 2
Boc-L-Ala-Aib-OH 3
Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe 4
Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe 5
Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe 6
Boc-Aib-L-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe·$2H_2O$ 7
Boc-L-Pro-Aib-Ala-Aib-Ala-OH 8
Boc-L-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu(OBzl)-Gln-Pheol·H_2O 9
Boc-L-Ala-$(Aib\text{-}Ala)_2$-Glu(OBzl)-Ala-$(Aib\text{-}Ala)_2$-OMe·$3CH_2Cl_2$ 10

Dabei wurde besonderen Wert auf strukturelle Eigenheiten der ungewöhnlichen, dialkylierten α-Aminoisobuttersäure (Aib) gelegt. Einzelne Sequenzelemente, wie z.B. Boc-Pro-, -Pro-Val-, -Ala-Aib-Ala-u.a., die in mehreren Peptiden enthalten sind, wurden auf Gemeinsamkeiten - auch im Vergleich zu verwandten, in der Literatur beschriebenen Oligopeptiden - hin untersucht. Die Vorliebe Aib-haltiger Oligopeptide für β-Turn-Konformationen sowie, als eine Aufeinanderfolge mehrerer β-Turns, für 3_{10}-helikale Sekundärstrukturen konnte bis zu Pentapeptiden bestätigt werden.
Längere Aib-Peptide, wie das Nonapeptid 9 oder das Undekapeptid 10 lassen jedoch eindeutig einen Übergang zur energetisch stabileren α-Helix erkennen. Die für 9 gefundene 'Mischhelix', in der sowohl intramolekulare (5⟶1)-, (4⟶1)- als auch gegabelte Wasserstoffbrückenbindungen nebeneinander vorliegen, wurde als Beweis für einen Übergang von der 3_{10}-Helix zur α-Helix bei einer Kettenlänge von sieben bis neun Aminosäuren gewertet.

Aus den Ergebnissen der Röntgenstrukturanalysen konnten unter Einbeziehung von Literaturdaten folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Schutzgruppen üben auf die Sekundärstruktur nahezu keinen Einfluß aus.
2. Von kurzen Aib-Peptiden darf keinesfalls auf die Struktur längerer Aib-Peptide geschlossen werden, auch dann nicht, wenn weitgehend übereinstimmende Sequenzen vorliegen.
3. Das Wasserstoffbrückenbindungssystem als Wechselspiel von intra- und intermolekularen H-Brücken sollte nicht unterschätzt werden.

Mit Hilfe der genannten Punkte läßt sich auch die ungewöhnliche Linksgängigkeit der 3_{10}-Helix in **8** besser verstehen. In 3_{10}-helikalen Aib-Peptiden ließ sich die in der Literatur beschriebene asymmetrische Geometrie um das C^{α}-Atom des Aib-Restes bestätigen. Andererseits konnte die geforderte symmetrische Geometrie bei α-Helix-Konformationen nicht gefunden werden.

Vergleiche der geometrischen Verhältnisse innerhalb Boc-geschützter N-Termini mit Literaturwerten zeigten eine hervorragende Übereinstimmung.

Anhand der Orientierung der pro-S- bzw. pro-R-Aib-C^{β}-Atome relativ zu den innerhalb der Peptidkette benachbarten Carbonylgruppen ließ sich die in ^{13}C-NMR-Spektren beobachtete Magnetische Nichtäquivalenz (MNE) der Aib-C^{β}-Atome in Peptiden mit starren Konformationen erklären. Die Torsionswinkel der in dieser Arbeit beschriebenen Peptide wurden mit denen sämtlicher, bisher in der Literatur zitierter Aib-Peptide verglichen. Dabei fielen immer wiederkehrende Winkelfolgen auf, die jedoch keinen Zusammenhang mit der Primärstruktur erkennen lassen.

Die beiden einander gegenläufigen 3_{10}-Helices in **7** und **8**, die 'Mischhelix' in **9** sowie die α-Helix in **10** wurden vermessen und durch das Modell einer π-Helix ergänzt. Berechnungen der jeweiligen Helixradien durch Mittelung der maximalen Abstände aller backbone-Atome von mehreren Ausgleichs-

ebenen machten den Gang von der schlanken 3_{10}- über die α- zur voluminösen π-Helix hin sichtbar. Dabei ließ sich feststellen, daß die Gestalt der 'Mischhelix' in $\underline{\underline{9}}$ wesentlich stärker durch die α-helikale Komponente, als durch den 3_{10}-helikalen Bereich bestimmt ist. Die Tatsache, daß die in der Literatur angegebenen Helixradien systematisch größere Werte aufweisen, ist wohl auf das Alter der Publikationen (1951 bzw. 1965) oder auf andere Bestimmungsmethoden zurückzuführen.

Für die bei α- oder π-Helices schwer berechenbaren Ganghöhen wurde als neuer Parameter der Abstand $N_i \cdots\cdots N_{i+4}$ eingeführt, der wie die Ganghöhe ein Maß für die Prolongation der Helix ist, jedoch sehr viel leichter reproduzierbar ist als diese. Die Helixlängen ergaben sich aus diesen Abständen durch einfache Multiplikation.

Aus Van der Waals-Darstellungen der Helix-Zylinder in Richtung der Helixachse konnten die Van der Waals-Radien der Verbindungen $\underline{\underline{7}}$, $\underline{\underline{8}}$, $\underline{\underline{9}}$ und $\underline{\underline{10}}$ graphisch ermittelt werden. Damit war die Raumbeanspruchung der verschiedenen Helix-Typen bekannt.

Als Repräsentant für eine 3_{10}-Helix bzw. für eine α-Helix wurden daraus für $\underline{\underline{7}}$ bzw. $\underline{\underline{10}}$ Porendurchmesser bestimmt. Dazu mußten schematische Zeichnungen von Poren in kreisförmiger Anordnung angefertigt werden. Vergleiche der fiktiven Porengrößen, die durch parallele Aggregation von drei bis zehn monomeren Helices resultierten, mit Literaturangaben zeigten:

1. der niedrigste Leitwert einer Pore ist für große Ionen undurchlässig und entspricht von seiner Dimension her dem pentameren Aggregat.
2. Der nächsthöhere Zustand, der auch für große Ionen permeabel ist, ist dem hexameren Aggregat zuzurechnen.
3. Poren aus 3_{10}-Helices haben nicht wesentlich kleinere Durchmesser als die aus α-Helices gebildeten Kanäle.

VII. Anhang

Tabelle A1. Torsionswinkel aller publizierter Aib-Peptide (Stand: September 1983) inkl. der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Peptide.

Peptid	Aminosäure	φ	ψ	ω	Literaturzitat
Boc-Aib-OH	Aib^1	-54.3	-44.1	+173.5	6)
Boc-Aib-OH	Aib^1	-54	-43	-	27,30)
Ac-Aib-NHMe	Aib^1	-55	-39	-	31)
Boc-Gly-Aib-OH	Gly^1	89.5	165.1	-175.7	22)
	Aib^2	46.8	44.8	-	
Z-Aib-Aib-OH	Aib^1	-65	-26	-172	27)
	Aib^2	+50	+45	-	
Z-Aib-Pro-NHMe	Aib^1	-51.0	-39.7	-174.0	163)
	Pro^2	-65.0	-25.4	+179.7	
Piv-Pro-Aib-NHMe	Pro^1	-58	+139	-	41)
	Aib^2	+61	+25	-	
Boc-Aib-Aib-OBzl	Aib^1	-59.7	-51.9	+175.5	33)
	Aib^2	+51.4	-138.4	-177.1	
Boc-Ala-Aib-OH	Ala^1	-66.3	-24.1	+171.8	131)
	Aib^2	-174.5	+10.6	-	
Boc-Leu-Aib-Pro-OH	Leu^1	-84.4	+163.1	-177.9	22)
	Aib^2	+53.3	+37.3	+176.9	
	Pro^3	-71.3	+160.8	-	
Boc-Leu-Aib-Pro-OBzl	Leu^1	-62.6	-42.3	+169.6	22)
	Aib^2	+52.8	+46.1	+169.2	
	Pro^3	-74.4	+161.7	+176.3	
Z-Aib-Aib-Ala-OMe	Aib^1	+58.1	+36.8	+175.8	23)
	Aib^2	+68.3	+18.6	-177.7	
	Ala^3	-136.2	-	-	

Peptid	Aminosäure	φ	ψ	ω	Literaturzitat
Z-Aib-Aib-Aib-OBu^t	Aib^1	-65.2	-14.5	+170.2	26)
	Aib^2	-47.6	-41.4	+178.7	
	Aib^3	+56.6	+36.6	-	
Z-Aib-Aib-Aib-OH	Aib^1	-59	-27	-	30)
	Aib^2	-67	-14	-	
	Aib^3	-47	-53	-	
Z-Aib-Pro-Aib-OMe	Aib^1	-52	-39	-	30)
	Pro^2	-73	-15	-	
	Aib^3	-50	-45	-	
Boc-Aib-Pro-Pro-NHMe	Aib^1	+57.5	+44.2	+176.9	46)
	Pro^2	-71.3	+158.1	+178.7	
	Pro^3	-71.8	+148.6	+179.5	
	Aib$^{1'}$	+58.3	+39.1	+175.2	
	Pro$^{2'}$	-67.0	+157.1	+173.2	
	Pro$^{3'}$	-62.3	+154.4	+172.1	
Boc-Gly-Ala-Aib-OMe	Gly^1	-62.2	-18.2	+175.2	133)
	Ala^2	-60.9	-31.5	-172.7	
	Aib^3	+50.7	+39.5	-	
Ac-Ala-Aib-Ala-OMe	Ala^1	-69.4	+144.6	-178.1	136)
	Aib^2	+58.9	+33.4	+173.2	
	Ala^3	-61.8	+144.1	-178.9	
	Ala$^{1'}$	-72.8	+141.2	+172.0	
	Aib$^{2'}$	+60.4	+31.7	+176.7	
	Ala$^{3'}$	-64.6	+152.3	-178.5	
Boc-Ala-Aib-Ala-OMe	Ala^1	-64.7	+139.5	+166.1	137)
	Aib^2	+66.9	+25.0	+170.7	
	Ala^3	-56.5	+139.6	-178.2	
Boc-Pro-Aib-Ala-Aib-OBzl	Pro^1	-53.3	-38.0	-176.5	22,45)
	Aib^2	-50.4	-40.6	-173.6	
	Ala^3	-91.4	-11.1	-175.9	
	Aib^4	+44.3	+42.4	180.0	

Peptid	Aminosäure	φ	ψ	ω	Literaturzitat
Z-Aib-Aib-Aib-	Aib^1	-56.2	-35.7	-177.6	
Aib-OH	Aib^2	-53.7	-28.4	+178.7	26)
	Aib^3	-58.4	-34.6	+179.3	
	Aib^4	+47.9	+43.7	-	
Z-Aib-Pro-Aib-	Aib^1	-55.4	-31.3	-179.6	
Pro-OMe	Pro^2	-71.6	-3.8	+165.7	29)
	Aib^3	+57.3	+47.1	-177.1	
	Pro^4	-77.0	+158.1	+175.1	
Z-Aib-Aib-Aib-	Aib^1	+56	+38	-	
Val-OMe	Aib^2	+61	+23	-	34)
	Aib^3	+54	+40	-	
	Val^4	-65	-30	-	
Boc-Hyp-Aib-	Hyp^1	-59.7	-29.9	180.0	
Aib-Phol	Aib^2	-55.5	-27.5	180.0	35)
	Aib^3	-55.6	-24.7	+172.9	
	Phol^4	-73.8	-49.0	-	
Boc-Aib-Aib-Phe-	Aib^1	-54	-46	-169	
Met-NH_2	Aib^2	-60	-35	-173	38)
	Phe^3	-84	-7	+170	
	Met^4	-82	-8	-	
Boc-Cys-Pro-Aib-Cys-	Cys^1	-121.1	+65.6	+174.9	
S——S	Pro^2	-58.9	-34.0	+179.4	42)
NHMe	Aib^3	-61.8	-17.9	+175.8	
	Cys^4	-70.5	-18.6	-178.5	
Z-Aib-Pro-Aib-	Aib^1	-51.2	-45.3	-171.3	
Ala-OMe	Pro^2	-54.8	-35.8	+170.1	21,25)
	Aib^3	-72.0	-11.2	-173.2	
	Ala^4	-67.8	+155.6	-	
Tos-$(Aib)_5$-OMe(Pbca)	Aib^1	±61.6	±25.0	±179.1	
	Aib^2	±50.6	±38.6	±173.1	
	Aib^3	±54.3	±35.7	±173.8	24)
	Aib^4	±64.2	±24.1	±171.7	
	Aib^5	∓53.3	∓37.5	-	

Peptid	Aminosäure	φ	ψ	ω	Literaturzitat
Z-$(Aib)_5$-OtBu	Aib^1	±59.1	±29.5	180.0	
	Aib^2	±51.6	±33.8	±174.3	
	Aib^3	±55.1	±32.7	±172.1	26)
	Aib^4	±61.2	±30.1	±173.8	
	Aib^5	∓50.7	∓39.9	-	
Boc-Leu-Aib-Pro-	Leu^1	-103.9	-30.0	+178.2	
Val-Aib-OMe	Aib^2	-46.3	-41.1	-175.5	
	Pro^3	-65.3	-14.8	+173.1	36)
	Val^4	-58.7	-38.1	+174.4	
	Aib^5	+51.3	+42.8	-	
Z-Aib-Aib-Aib-L-	Aib^1	-55.0	-33.0		
Val-Gly-OMe	Aib^2	-53.0	-30.0		
	Aib^3	-60.0	-24.0		34)
	Val^4	-109.0	+15.0		
	Gly^5	-66.0	+164.0		
pCl-Bz-L-Pro-Aib-	Pro^1	-55.9	+145.2	+177.5	
Ala-Aib-Ala-OMe	Aib^2	+54.7	+34.3	+177.6	
	Ala^3	+56.4	+38.3	+179.1	37)
	Aib^4	+60.0	+39.9	+168.1	
	Ala^5	-53.1	+144.0	+176.4	
Boc-Aib-Pro-Val-	Aib^1	-51	-46	-171	
Aib-Val-OMe	Pro^2	-74	-11	180	
	Val^3	-106	-52	-176	39)
	Aib^4	-61	-37	-176	
	Val^5	-104	-56	+179	
Boc-Ala-Aib-Ala-	Ala^1	-57.9	-36.9	-176.7	
Aib-Aib-OMe	Aib^2	-55.5	-29.5	-175.0	
	Ala^3	-64.4	-13.0	+170.8	40)
	Aib^4	-54.7	-22.3	+169.8	
	Aib^5	+56.4	+51.2	+177.1	
Tos-$(Aib)_5$-OMe	Aib^1	±73.7	±25.2	±173.1	
($P\bar{1}$)	Aib^2	±54.9	±34.9	±172.9	44)
	Aib^3	±57.3	±23.8	±178.1	

Peptid	Aminosäure	φ	ϕ	ω	Literaturzitat
Tos-$(Aib)_5$-OMe	Aib^4	±57.9	±32.2	±178.8	44)
($P\bar{1}$)	Aib^5	∓46.9	∓48.8	-	
Boc-Aib-Ala-Aib	Aib^1	-51.1	-29.6	+179.0	
Ala-Aib-OMe	Ala^2	-53.6	-25.4	180.0	
	Aib^3	-55.3	-25.4	-178.3	140)
	Ala^4	-71.2	-14.1	-168.9	
	Aib^5	-50.2	-48.7	-	
Boc-Pro-Aib-Ala-	Pro^1	-57.9	+135.6	180.0	
Aib-Ala-OH	Aib^2	+56.3	+26.8	+178.5	
	Ala^3	+58.1	+26.9	180.0	143)
	Aib^4	+60.9	+35.9	+166.2	
	Ala^5	-97.2	+162.4	-	
Boc-Leu-Aib-Pro-Val-	Leu^1	-63.3	-45.2	-167.7	
Aib-Aib-Glu(OBzl)-	Aib^2	-54.0	-51.4	-178.2	
Gln-Pheol	Pro^3	-70.1	-29.9	+176.8	
	Val^4	-61.1	-48.5	180.0	
	Aib^5	-57.9	-48.0	-171.0	147)
	Aib^6	-58.4	-37.9	-177.5	
	Glu^7	-64.0	-33.7	-178.3	
	Gln^8	-72.8	-29.6	-175.4	
	$Pheol^9$	-119.3	-	-	
Boc-Aib-Pro-Val-Aib-	Aib^1	-53	-35	-176	
Val-Ala-Aib-Ala-	Pro^2	-59	-27	-179	
Aib-Aib-OMe	Val^3	-70	-16	-178	
	Aib^4	-53	-34	-176	
	Val^5	-64	-12	+175	155)
	Ala^6	-61	-16	+171	
	Aib^7	-50	-33	-177	
	Ala^8	-65	-20	+176	
	Aib^9	-63	-24	-179	
	Aib^{10}	+50	+40	-176	

Peptid	Aminosäure	φ	ψ	ω	Literaturzitat
Boc-Ala-Aib-Ala-Aib-	Ala^{1}	-63.9	-49.4	-159.1	
Ala-Glu(OBzl)-Ala-	Aib^{2}	-57.6	-47.1	-176.5	
Aib-Ala-Aib-Ala-	Ala^{3}	-68.2	-41.5	-174.3	
OMe	Aib^{4}	-55.9	-45.3	+178.3	
	Ala^{5}	-68.5	-39.6	180.0	49,149,150)
	Glu^{6}	-63.7	-38.3	+178.1	
	Ala^{7}	-68.0	-47.8	180.0	
	Aib^{8}	-55.1	-36.0	+179.0	
	Ala^{9}	-78.1	-21.3	-175.1	
	Aib^{10}	+55.7	+44.7	-164.0	
	Ala^{11}	-56.5	+146.6	180.0	

Tabelle A2. Atomkoordinaten von 1.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl(1)	0.8107(1)	0.1664(0)	0.5076(1)	0.078(1)	0.062(1)	0.057(1)	-0.004(1)	-0.022(1)	0.003(1)
Cl(2)	0.3087(2)	0.1717(3)	0.5044(1)	0.092(1)	0.074(1)	0.056(1)	0.012(1)	-0.027(1)	-0.008(1)
N(1)	0.9869(4)	0.3085(6)	0.6993(3)	0.054(2)	0.031(2)	0.035(2)	-0.002(2)	-0.005(2)	-0.001(2)
N(2)	0.4629(4)	0.0214(6)	0.7124(3)	0.060(2)	0.025(2)	0.032(2)	0.000(1)	-0.002(2)	-0.000(2)
O(1)	1.0568(4)	0.0459(6)	0.7692(3)	0.071(2)	0.029(2)	0.064(2)	0.004(2)	-0.008(2)	0.003(2)
O(2)	0.9478(4)	0.6367(5)	0.6640(3)	0.072(2)	0.032(2)	0.047(2)	0.006(2)	-0.017(2)	0.006(2)
O(3)	1.0739(4)	0.7201(6)	0.8227(3)	0.085(3)	0.028(2)	0.060(2)	-0.002(2)	-0.015(2)	-0.002(2)
O(4)	0.5101(4)	0.2824(5)	0.7908(3)	0.081(2)	0.028(2)	0.045(2)	-0.003(1)	-0.018(2)	0.002(2)
O(5)	0.4405(4)	-0.3062(6)	0.6675(3)	0.093(3)	0.032(2)	0.044(2)	0.000(2)	-0.015(2)	0.003(2)
O(6)	0.5155(4)	-0.3918(6)	0.8420(3)	0.094(3)	0.031(2)	0.044(2)	0.001(2)	-0.018(2)	-0.001(2)
C(1)	0.9344(5)	0.0478(8)	0.5874(4)	0.071(3)	0.036(3)	0.051(2)	-0.003(2)	-0.002(2)	-0.003(3)
C(2)	0.9957(4)	0.1369(7)	0.6935(4)	0.049(2)	0.032(2)	0.042(2)	0.000(2)	-0.002(2)	0.000(2)
C(3)	1.0503(4)	0.4194(7)	0.7931(3)	0.047(2)	0.028(2)	0.034(2)	0.000(2)	-0.005(2)	0.001(2)
C(4)	1.1932(5)	0.3971(8)	0.8069(5)	0.048(2)	0.041(3)	0.072(3)	0.002(3)	-0.010(2)	0.004(2)
C(5)	0.9980(5)	0.3868(8)	0.9096(4)	0.082(3)	0.046(3)	0.036(2)	0.004(2)	0.005(2)	0.004(3)
C(6)	0.8587(7)	0.4147(14)	0.9014(6)	0.098(5)	0.100(7)	0.096(5)	0.006(5)	0.060(4)	-0.002(5)
C(7)	1.0175(5)	0.6041(6)	0.7505(4)	0.054(2)	0.026(2)	0.044(2)	-0.000(2)	0.008(2)	-0.002(2)
C(8)	0.4350(5)	0.2748(8)	0.5887(4)	0.074(3)	0.038(3)	0.043(2)	0.008(2)	-0.007(2)	0.001(3)
C(9)	0.4708(4)	0.1916(8)	0.7067(4)	0.048(2)	0.033(2)	0.038(2)	0.002(2)	-0.003(2)	0.002(2)
C(10)	0.4906(4)	-0.0902(6)	0.8127(4)	0.046(2)	0.027(2)	0.037(2)	0.000(2)	-0.002(2)	0.000(2)
C(11)	0.3920(5)	-0.0650(9)	0.8960(4)	0.065(3)	0.050(3)	0.039(2)	-0.004(2)	0.007(2)	0.004(3)
C(12)	0.6243(4)	-0.0585(7)	0.8737(4)	0.056(2)	0.034(2)	0.039(2)	-0.002(2)	-0.007(2)	-0.001(2)
C(13)	0.7270(5)	-0.0714(12)	0.7941(6)	0.043(2)	0.077(5)	0.096(4)	0.003(4)	0.004(2)	-0.001(3)
C(14)	0.4808(4)	-0.2744(6)	0.7660(3)	0.049(2)	0.030(2)	0.032(2)	-0.001(2)	-0.009(2)	-0.001(2)

Tabelle A3. Bindungslängen und -winkel von 1.

Cl(1)	C(1)	1.771(6)	
C(1)	C(2)	1.497(7)	
C(2)	O(1)	1.250(6)	
C(2)	N(1)	1.328(7)	
N(1)	C(3)	1.486(5)	
C(3)	C(4)	1.521(6)	
C(3)	C(5)	1.560(6)	
C(5)	C(6)	1.489(9)	
C(3)	C(7)	1.535(6)	
C(7)	O(2)	1.206(6)	
C(7)	O(3)	1.322(6)	
Cl(2)	C(8)	1.756(5)	
C(8)	C(9)	1.529(6)	
C(9)	O(4)	1.238(6)	
C(9)	N(2)	1.318(7)	
N(2)	C(10)	1.457(5)	
C(10)	C(11)	1.535(6)	
C(10)	C(12)	1.531(6)	
C(12)	C(13)	1.527(7)	
C(10)	C(14)	1.522(6)	
C(14)	O(5)	1.206(5)	
C(14)	O(6)	1.289(6)	

Cl(1)	C(1)	C(2)	114.9(4)	
C(1)	C(2)	O(1)	118.0(5)	
C(1)	C(2)	N(1)	118.2(5)	
O(1)	C(2)	N(1)	123.7(5)	
C(2)	N(1)	C(3)	125.6(4)	
N(1)	C(3)	C(4)	111.7(4)	
N(1)	C(3)	C(5)	112.1(4)	
N(1)	C(3)	C(7)	103.2(3)	
C(3)	C(5)	C(6)	112.6(4)	
C(5)	C(3)	C(7)	110.0(4)	
C(4)	C(3)	C(7)	108.9(4)	
C(3)	C(7)	O(2)	123.9(4)	
C(3)	C(7)	O(3)	110.6(4)	
O(2)	C(7)	O(3)	125.5(5)	
Cl(2)	C(8)	C(9)	114.0(4)	
C(8)	C(9)	O(4)	120.4(5)	
C(8)	C(9)	N(2)	116.9(4)	
O(4)	C(9)	N(2)	122.7(4)	
C(9)	N(2)	C(10)	128.3(4)	
N(2)	C(10)	C(11)	110.8(4)	
N(2)	C(10)	C(12)	111.4(4)	
N(2)	C(10)	C(14)	105.2(3)	
C(10)	C(12)	C(13)	113.6(4)	
C(12)	C(10)	C(14)	109.5(4)	
C(11)	C(10)	C(14)	109.0(4)	
C(10)	C(14)	O(5)	122.2(4)	
C(10)	C(14)	O(6)	113.8(3)	
O(5)	C(14)	O(6)	123.9(5)	

Tabelle A4. Atomkoordinaten von 2.

	x/a	y/b	z/c	Ueq
C(1)	0.6188(5)	1.1069(3)	0.5208(2)	7.0(2)
C(2)	0.6998(7)	1.1026(4)	0.4390(2)	10.5(4)
C(3)	0.6583(7)	1.2103(3)	0.5692(3)	10.2(3)
C(4)	0.4626(5)	1.0980(5)	0.5081(3)	12.2(4)
C(5)	0.6208(3)	0.9737(3)	0.6372(2)	4.9(2)
C(6)	0.6258(4)	0.8178(3)	0.7359(2)	5.7(2)
C(7)	0.7118(4)	0.7108(4)	0.7338(2)	6.6(2)
C(8)	0.7054(4)	0.6750(3)	0.6420(2)	6.2(2)
C(9)	0.7112(3)	0.7872(2)	0.5946(2)	4.5(2)
C(10)	0.6243(3)	0.7800(2)	0.5141(2)	4.2(1)
C(11)	0.6401(3)	0.7339(2)	0.3658(2)	4.6(2)
C(12)	0.6731(4)	0.6140(3)	0.3363(2)	6.1(2)
C(13)	0.6206(6)	0.5960(4)	0.2474(2)	9.4(3)
C(14)	0.6039(5)	0.5283(3)	0.3947(2)	8.3(3)
C(15)	0.6922(3)	0.8224(3)	0.3040(2)	5.4(2)
N(1)	0.6507(3)	0.8680(2)	0.6535(1)	4.6(1)
N(2)	0.7035(2)	0.7551(2)	0.4473(1)	4.3(1)
O(1)	0.6688(2)	1.0037(2)	0.5618(1)	5.5(1)
O(2)	0.5597(2)	1.0372(2)	0.6861(1)	6.2(1)
O(3)	0.4961(2)	0.7905(2)	0.5134(1)	5.0(1)
O(4)	0.8292(2)	0.8369(2)	0.3062(1)	6.8(1)
O(5)	0.6152(3)	0.8707(2)	0.2571(2)	9.5(2)

Tabelle A5. Bindungslängen und -winkel von 2.

C(1) - C(2)	1.522(5)
C(1) - C(3)	1.501(5)
C(1) - C(4)	1.490(6)
C(1) - O(1)	1.469(4)
O(1) - C(5)	1.342(3)
C(5) - O(2)	1.233(3)
C(5) - N(1)	1.314(4)
N(1) - C(6)	1.471(3)
C(6) - C(7)	1.507(5)
C(7) - C(8)	1.537(4)
C(8) - C(9)	1.537(4)
N(1) - C(9)	1.464(3)
C(9) - C(10)	1.534(3)
C(10) - O(3)	1.215(3)
C(10) - N(2)	1.341(3)
N(2) - C(11)	1.463(3)
C(11) - C(12)	1.533(4)
C(12) - C(13)	1.531(5)
C(12) - C(14)	1.531(5)
C(11) - C(15)	1.527(4)
C(15) - O(4)	1.303(4)
C(15) - O(5)	1.194(3)

C(2) - C(1) - C(3)	110.5(4)
C(2) - C(1) - C(4)	112.0(4)
C(2) - C(1) - O(1)	101.5(3)
C(4) - C(1) - C(3)	112.0(4)
C(3) - C(1) - O(1)	111.7(3)
C(1) - O(1) - C(5)	121.3(3)
O(1) - C(5) - O(2)	124.9(3)
O(1) - C(5) - N(1)	111.2(3)
C(5) - N(1) - C(6)	122.2(3)
C(5) - N(1) - C(9)	125.4(2)
N(1) - C(6) - C(7)	103.6(3)
C(6) - C(7) - C(8)	103.5(3)
C(7) - C(8) - C(9)	103.6(3)
N(1) - C(9) - C(8)	103.4(2)
C(8) - C(9) - C(10)	110.6(2)
C(9) - C(10) - O(3)	122.3(2)
C(9) - C(10) - N(2)	113.0(2)
C(10) - N(2) - C(11)	121.9(2)
N(2) - C(11) - C(12)	110.8(2)
C(11) - C(12) - C(13)	110.7(3)
C(11) - C(12) - C(14)	110.0(3)
C(13) - C(12) - C(14)	110.1(3)
N(2) - C(11) - C(15)	109.5(2)
C(12) - C(11) - C(15)	111.9(2)
C(11) - C(15) - O(4)	113.0(3)
C(11) - C(15) - O(5)	123.1(3)
O(4) - C(15) - O(5)	123.8(3)

Tabelle A6. Atomkoordinaten von 3.

	x	y	z	Ueq
C(1)	0.3213(6)	0.3665	0.2545(5)	5.5(2)
C(2)	0.4831(9)	0.4169(3)	0.3728(6)	7.9(3)
C(3)	0.4681(9)	0.3240(3)	0.1400(6)	7.8(3)
C(4)	0.1821(9)	0.3167(3)	0.3549(8)	10.0(4)
C(5)	0.1703(6)	0.4571(3)	0.0351(4)	4.2(2)
C(6)	-0.0310(6)	0.5506(2)	-0.1534(4)	3.6(2)
C(7)	-0.2930(6)	0.5705(2)	-0.2470(4)	5.0(2)
C(8)	0.0970(5)	0.6146(2)	-0.0559(3)	3.2(2)
C(9)	0.2278(5)	0.6682(2)	0.2422(3)	3.2(2)
C(10)	0.1379(7)	0.7441(2)	0.2054(4)	4.6(2)
C(11)	0.5051(6)	0.6614(3)	0.2460(4)	5.0(2)
C(12)	0.1741(6)	0.6417(2)	0.4220(4)	3.5(2)
O(1)	0.1167(4)	0.4049(2)	0.1428(3)	5.1(1)
O(2)	0.3732(4)	0.4736(2)	0.0086(3)	5.6(2)
O(3)	0.1892(4)	0.6617(2)	-0.1345(2)	4.1(1)
O(4)	0.0787(5)	0.5863(2)	0.4425(3)	5.1(2)
O(5)	0.2491(5)	0.6889(2)	0.5467(3)	4.6(2)
N(1)	-0.0455(5)	0.4898(2)	-0.0387(3)	4.1(2)
N(2)	0.0923(5)	0.6174(2)	0.1172(3)	3.4(2)

Tabelle A7. Bindungslängen und -winkel von 3.

C(1) - C(2)	1.493(5)	C(6) - C(8)	1.522(4)
C(1) - C(3)	1.511(5)	C(8) - O(3)	1.225(3)
C(1) - C(4)	1.496(5)	C(8) - N(2)	1.338(3)
C(1) - O(1)	1.474(4)	N(2) - C(9)	1.464(4)
O(1) - C(5)	1.347(3)	C(9) - C(10)	1.517(4)
C(5) - O(2)	1.195(3)	C(9) - C(11)	1.508(4)
C(5) - N(1)	1.360(4)	C(9) - C(12)	1.544(3)
N(1) - C(6)	1.453(4)	C(12) - O(4)	1.184(4)
C(6) - C(7)	1.530(4)	C(12) - O(5)	1.320(4)

O(1) - C(1) - C(2)	110.8(3)	N(2) - C(8) - C(6)	116.0(3)
O(1) - C(1) - C(3)	109.7(3)	C(9) - N(2) - C(8)	126.0(3)
O(1) - C(1) - C(4)	102.1(3)	C(10) - C(9) - N(2)	112.3(2)
C(5) - O(1) - C(1)	119.7(2)	C(11) - C(9) - N(2)	110.4(2)
O(2) - C(5) - O(1)	126.4(3)	C(10) - C(9) - C(11)	111.9(3)
N(1) - C(5) - O(1)	109.0(3)	C(10) - C(9) - C(12)	111.6(2)
C(6) - N(1) - C(5)	118.5(3)	C(11) - C(9) - C(12)	107.1(2)
C(7) - C(6) - N(1)	109.7(3)	C(12) - C(9) - N(2)	103.2(2)
C(8) - C(6) - C(7)	110.5(3)	O(4) - C(12) - C(9)	123.8(3)
C(8) - C(6) - N(1)	112.8(2)	O(5) - C(12) - C(9)	110.7(3)
O(3) - C(8) - C(6)	121.1(2)	O(4) - C(12) - O(5)	125.6(3)

Tabelle A8. Atomkoordinaten von $\underline{\underline{4}}$.

	x/a	y/b	z/c
O(1)	0.5666(2)	0.8006(2)	0.3089(1)
O(2)	0.7792(2)	0.7315(2)	0.3167(1)
O(3)	1.0006(2)	0.7809(2)	0.4980(2)
O(4)	1.0169(2)	0.4725(2)	0.5248(1)
O(5)	1.0780(5)	0.2720(4)	0.3880(3)
O(6)	0.8660(4)	0.3153(2)	0.4140(2)
N(1)	0.7070(3)	0.8791(3)	0.3936(2)
N(2)	0.7934(2)	0.7090(3)	0.5019(2)
N(3)	0.9196(3)	0.5391(3)	0.4123(2)
C(1)	0.3723(4)	0.7452(5)	0.2448(3)
C(2)	0.5188(4)	0.7146(4)	0.2511(3)
C(3)	0.5895(5)	0.7311(5)	0.1730(2)
C(4)	0.5343(7)	0.5921(4)	0.2880(4)
C(5)	0.6920(3)	0.7979(3)	0.3375(2)
C(6)	0.8339(3)	0.8920(3)	0.4331(2)
C(7)	0.8820(3)	0.7895(3)	0.4807(2)
C(8)	0.8387(3)	0.6049(3)	0.5422(2)
C(9)	0.7204(4)	0.5296(4)	0.5643(3)
C(10)	0.9356(3)	0.5351(3)	0.4922(2)
C(11)	0.9982(4)	0.4641(4)	0.3604(2)
C(12)	1.1423(4)	0.5011(6)	0.3578(3)
C(13)	0.9351(5)	0.4687(4)	0.2770(2)
C(14)	0.9885(6)	0.3403(4)	0.3895(3)
C(15)	0.8467(10)	0.1986(4)	0.4445(4)
H(1)	0.647 (5)	0.917 (4)	0.409 (3)
H(2)	0.718 (5)	0.715 (5)	0.497 (3)
H(3)	0.874 (5)	0.592 (4)	0.393 (3)

Tabelle A9. Bindungslängen und -winkel von 4.

C(1) - C(2)	1.518(6)	N(2) - C(8)	1.456(4)
C(3) - C(2)	1.502(6)	C(8) - C(9)	1.520(5)
C(4) - C(2)	1.557(6)	C(8) - C(10)	1.519(4)
C(2) - O(1)	1.472(4)	C(10) - O(4)	1.222(4)
O(1) - C(5)	1.348(4)	C(10) - N(3)	1.351(4)
C(5) - O(2)	1.217(4)	N(3) - C(11)	1.462(5)
C(5) - N(1)	1.340(4)	C(11) - C(12)	1.510(6)
N(1) - C(6)	1.443(4)	C(11) - C(13)	1.536(5)
C(6) - C(7)	1.512(5)	C(11) - C(14)	1.519(6)
C(7) - O(3)	1.229(4)	C(14) - O(5)	1.199(5)
C(7) - N(2)	1.337(4)	C(14) - O(6)	1.329(6)
		O(6) - C(15)	1.459(5)

C(1) - C(2) - C(3)	111.6(4)	N(2) - C(8) - C(10)	112.6(3)
C(1) - C(2) - C(4)	109.8(4)	C(9) - C(8) - C(10)	109.2(3)
C(3) - C(2) - C(4)	114.6(5)	C(8) - C(10) - O(4)	119.8(3)
C(1) - C(2) - O(1)	101.7(3)	C(8) - C(10) - N(3)	117.0(3)
C(3) - C(2) - O(1)	109.5(3)	O(4) - C(10) - N(3)	123.0(3)
C(4) - C(2) - O(1)	108.8(4)	C(10) - N(3) - C(11)	120.4(3)
C(2) - O(1) - C(5)	121.6(3)	N(3) - C(11) - C(12)	111.4(4)
O(1) - C(5) - O(2)	125.8(3)	N(3) - C(11) - C(13)	107.4(3)
O(2) - C(5) - N(1)	124.5(3)	N(3) - C(11) - C(14)	109.6(3)
O(1) - C(5) - N(1)	109.8(3)	C(12) - C(11) - C(13)	111.1(4)
C(5) - N(1) - C(6)	119.6(3)	C(12) - C(11) - C(14)	109.8(4)
N(1) - C(6) - C(7)	116.3(3)	C(13) - C(11) - C(14)	107.4(4)
C(6) - C(7) - O(3)	119.8(3)	C(11) - C(14) - O(5)	124.7(5)
C(6) - C(7) - N(2)	118.4(3)	C(11) - C(14) - O(6)	111.4(4)
O(3) - C(7) - N(2)	121.8(3)	O(5) - C(14) - O(6)	123.8(5)
C(7) - N(2) - C(8)	119.6(3)	C(14) - O(6) - C(15)	115.7(5)
N(2) - C(8) - C(9)	110.2(3)		

Tabelle A10. Atomkoordinaten von 5.

Atom	x/a	y/b	z/c	B(1,1)	B(2,2)	B(3,3)	B(1,2)	B(1,3)	B(2,3)
O(1)	-0.0021(7)	0.1095(8)	0.7537(6)	0.0078(7)	0.0143(10)	0.0110(6)	0.008(2)	-0.0023(11)	-0.0020(14)
O(2)	0.1278(6)	-0.1314(6)	0.6376(4)	0.0122(7)	0.0062(6)	0.0039(3)	-0.003(1)	-0.0023(8)	0.0016(8)
O(3)	-0.1483(6)	-0.2147(6)	0.5016(5)	0.0084(6)	0.0069(6)	0.0061(4)	-0.003(1)	0.0007(8)	-0.0024(9)
O(4)	-0.3804(7)	-0.0193(7)	0.4832(5)	0.0128(8)	0.0118(8)	0.0067(4)	-0.004(2)	-0.0055(10)	0.0096(10)
O(5)	-0.4445(6)	-0.1791(7)	0.5683(5)	0.0089(6)	0.0085(7)	0.0061(4)	-0.002(1)	-0.0013(8)	0.0016(10)
O(1')	0.0991(10)	-0.3309(11)	0.9313(6)	0.0276(14)	0.0253(15)	0.0063(5)	0.011(3)	0.0130(13)	0.0104(15)
O(2')	0.3496(6)	-0.1242(6)	0.8750(4)	0.0100(7)	0.0072(6)	0.0047(3)	0.005(1)	-0.0047(8)	-0.0002(9)
O(3')	0.4820(7)	-0.0285(6)	1.0933(5)	0.0131(8)	0.0066(6)	0.0060(4)	-0.005(1)	0.0008(10)	-0.0019(9)
O(4')	0.2813(7)	0.0418(7)	1.2699(5)	0.0155(9)	0.0089(8)	0.0057(4)	-0.001(2)	-0.0008(10)	-0.0028(11)
O(5')	0.3634(8)	-0.1478(8)	1.2721(5)	0.0217(11)	0.0109(9)	0.0046(4)	0.007(2)	-0.0042(11)	0.0016(11)
N(1)	0.1977(7)	0.0515(8)	0.7651(5)	0.0072(7)	0.0083(8)	0.0032(4)	0.005(1)	-0.0005(9)	-0.0005(10)
N(2)	0.0860(7)	0.0180(7)	0.5311(5)	0.0084(7)	0.0053(7)	0.0026(3)	-0.002(1)	-0.0019(9)	0.0001(9)
N(3)	-0.1495(7)	-0.0400(0)	0.5825(5)	0.0077(8)	0.0065(8)	0.0058(5)	-0.001(1)	0.0000(10)	-0.0030(11)
N(1')	0.1690(7)	-0.2854(8)	0.7947(5)	0.0076(8)	0.0099(9)	0.0040(4)	-0.001(2)	-0.0009(10)	0.0019(11)
N(2')	0.4311(7)	-0.2889(8)	0.9504(5)	0.0113(9)	0.0061(8)	0.0044(4)	0.005(2)	-0.0055(10)	0.0007(10)
N(3')	0.3190(7)	-0.1586(8)	1.0822(5)	0.0088(8)	0.0081(9)	0.0042(4)	-0.004(1)	0.0016(10)	0.0005(11)
C(1)	0.0859(13)	0.0491(15)	0.9050(8)	0.0235(18)	0.0164(17)	0.0051(6)	-0.004(3)	0.010(2)	-0.005(2)
C(2)	0.0863(10)	0.0736(10)	0.7988(7)	0.0116(12)	0.0080(11)	0.0051(6)	-0.003(2)	0.002(1)	-0.003(1)
C(3)	0.2118(8)	0.0729(9)	0.6685(6)	0.0071(9)	0.0062(9)	0.0039(5)	-0.002(2)	-0.003(1)	0.001(1)
C(4)	0.3488(10)	0.0687(13)	0.6453(8)	0.0092(11)	0.0153(15)	0.0059(7)	-0.007(2)	0.001(1)	-0.000(2)
C(5)	0.1376(8)	-0.00246(9)	0.6107(6)	0.0054(8)	0.0068(9)	0.0037(5)	-0.003(2)	0.001(1)	-0.002(1)

Tabelle A10. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	B(1,1)	B(2,2)	B(3,3)	B(1,2)	B(1,3)	B(2,3)
C(6)	0.0107(8)	-0.0638(9)	0.4720(6)	0.0083(9)	0.0060(9)	0.0029(4)	-0.004(2)	-0.001(1)	-0.001(1)
C(7)	0.0861(9)	-0.1737(10)	0.4348(7)	0.0075(9)	0.0091(10)	0.0061(5)	-0.004(2)	0.006(1)	-0.007(1)
C(8)	-0.0418(10)	0.0177(11)	0.3912(7)	0.0132(12)	0.0103(12)	0.0038(5)	0.003(2)	-0.006(1)	-0.001(1)
C(9)	-0.0990(8)	-0.1148(8)	0.5208(6)	0.0076(9)	0.0041(8)	0.0043(5)	0.001(2)	-0.002(1)	-0.001(1)
C(10)	-0.2646(9)	-0.0742(12)	0.6267(7)	0.0056(9)	0.0138(13)	0.0052(6)	-0.001(2)	-0.001(1)	-0.002(2)
C(11)	-0.2993(10)	0.0326(14)	0.6935(8)	0.0090(11)	0.0214(18)	0.0063(6)	0.003(3)	0.004(1)	-0.011(2)
C(12)	-0.3691(9)	-0.0849(10)	0.5456(7)	0.0069(9)	0.0078(10)	0.0064(6)	-0.001(2)	0.003(1)	-0.005(1)
C(13)	-0.5442(9)	-0.2049(12)	0.5021(8)	0.0082(10)	0.0123(13)	0.0074(6)	-0.003(2)	-0.006(1)	-0.006(2)
C(1')	-0.0462(11)	-0.2349(14)	0.8216(10)	0.0082(11)	0.0167(17)	0.0121(10)	-0.004(3)	0.002(2)	-0.004(2)
C(2')	0.0823(10)	0.7120(12)	0.8541(8)	0.0122(12)	0.0115(13)	0.0062(7)	-0.001(2)	0.004(2)	-0.001(2)
C(3')	0.2935(9)	-0.3306(10)	0.8182(7)	0.0100(11)	0.0101(12)	0.0039(5)	0.004(2)	-0.001(1)	-0.002(1)
C(4')	0.3636(11)	-0.3438(14)	0.7328(7)	0.0136(13)	0.0176(17)	0.0041(6)	0.011(3)	0.000(1)	-0.005(2)
C(5')	0.3599(9)	-0.2369(10)	0.8836(6)	0.0090(10)	0.0086(10)	0.0032(5)	0.005(2)	-0.001(1)	0.001(1)
C(6')	0.5135(10)	-0.2187(10)	1.0121(7)	0.0112(11)	0.0085(11)	0.0055(6)	0.002(2)	-0.004(1)	-0.003(1)
C(7')	0.6175(10)	-0.1540(14)	0.9637(8)	0.0090(11)	0.0200(19)	0.0068(7)	0.001(3)	0.004(1)	-0.004(2)
C(8')	0.5670(12)	-0.3108(12)	1.0856(8)	0.0210(15)	0.0120(14)	0.0082(7)	0.015(3)	-0.018(2)	-0.005(2)
C(9')	0.4340(10)	-0.1259(10)	1.0645(6)	0.0126(11)	0.0067(9)	0.0037(5)	-0.001(2)	-0.004(1)	0.002(1)
C(10')	0.2446(9)	-0.0755(10)	1.1359(7)	0.0102(11)	0.0094(11)	0.0044(5)	-0.002(2)	0.001(1)	0.002(1)
C(11')	0.1124(10)	-0.1254(15)	1.1432(8)	0.0087(11)	0.0177(17)	0.0088(8)	-0.002(3)	0.003(2)	-0.004(2)
C(12')	0.3092(9)	-0.0670(11)	1.2351(6)	0.0101(10)	0.0107(11)	0.0035(5)	-0.006(2)	0.001(1)	-0.000(1)
C(13')	0.3372(13)	0.0662(13)	1.3617(8)	0.0216(17)	0.0143(15)	0.0050(6)	-0.008(3)	0.003(2)	-0.001(2)

Tabelle A11. Bindungslängen (Standardabweichung -0.01Å) und -winkel (Standardabweichung -1°) von 5.

C(1)	- C(2)	1.58	C(1')	- C(2')	1.55
C(2)	- O(1)	1.20	C(2')	- O(1')	1.23
C(2)	- N(1)	1.34	C(2')	- N(1')	1.31
N(1)	- C(3)	1.45	N(1')	- C(3')	1.46
C(3)	- C(4)	1.53	C(3')	- C(4')	1.50
C(3)	- C(5)	1.55	C(3')	- C(5')	1.54
C(5)	- O(2)	1.22	C(5')	- O(2')	1.23
C(5)	- N(2)	1.35	C(5')	- N(2')	1.34
N(2)	- C(6)	1.46	N(2')	- C(6')	1.45
C(6)	- C(7)	1.55	C(6')	- C(7')	1.53
C(6)	- C(8)	1.56	C(6')	- C(8')	1.56
C(6)	- C(9)	1.52	C(6')	- C(9')	1.55
C(9)	- O(3)	1.23	C(9')	- O(3')	1.24
C(9)	- N(3)	1.35	C(9')	- N(3')	1.33
N(3)	- C(10)	1.47	N(3')	- C(10')	1.46
C(10)	- C(11)	1.57	C(10')	- C(11')	1.53
C(10)	- C(12)	1.60	C(10')	- C(12')	1.58
C(12)	- O(4)	1.16	C(12')	- O(4')	1.17
C(12)	- O(5)	1.35	C(12')	- O(5')	1.32
O(5)	- C(13)	1.44	O(5')	- C(13')	1.47

Tabelle A11. Fortsetzung.

C(1)	- C(2) - O(1)	124	
C(1)	- C(2) - N(1)	112	
C(2)	- N(1) - C(3)	118	
N(1)	- C(3) - C(4)	111	
N(1)	- C(3) - C(5)	110	
C(4)	- C(3) - C(5)	110	
C(3)	- C(5) - O(2)	121	
C(3)	- C(5) - N(2)	115	
O(2)	- C(5) - N(2)	124	
C(5)	- N(2) - C(6)	120	
N(2)	- C(6) - C(7)	113	
N(2)	- C(6) - C(8)	106	
N(2)	- C(6) - C(9)	112	
C(7)	- C(6) - C(8)	110	
C(7)	- C(6) - C(9)	109	
C(8)	- C(6) - C(9)	107	
C(6)	- C(9) - O(3)	123	
C(6)	- C(9) - N(3)	117	
C(9)	- N(3) - C(10)	121	
N(3)	- C(10) - C(11)	109	
N(3)	- C(10) - C(12)	106	
C(10)	- C(12) - O(4)	126	
C(10)	- C(12) - O(5)	106	
C(11)	- C(10) - C(12)	110	
O(4)	- C(12) - O(5)	128	
C(12)	- O(5) - C(13)	115	
C(1')	- C(2') - O(1')	121	
C(1')	- C(2') - N(1')	117	
C(2')	- N(1') - C(3')	121	
N(1')	- C(3') - C(4')	109	
N(1')	- C(3') - C(5')	109	
C(4')	- C(3') - C(5')	110	
C(3')	- C(5') - O(2')	123	
C(3')	- C(5') - N(2')	114	
O(2')	- C(5') - N(2')	123	
C(5')	- N(2') - C(6')	123	
N(2')	- C(6') - C(7')	113	
N(2')	- C(6') - C(8')	107	
N(2')	- C(6') - C(9')	108	
C(7')	- C(6') - C(8')	111	
C(7')	- C(6') - C(9')	112	
C(8')	- C(6') - C(9')	106	
C(6')	- C(9') - O(3')	119	
C(6')	- C(9') - N(3')	118	
C(9')	- N(3') - C(10')	119	
N(3')	- C(10') - C(11')	111	
N(3')	- C(10') - C(12')	108	
C(10')	- C(12') - O(4')	125	
C(10')	- C(12') - O(5')	108	
C(11')	- C(10') - C(12')	109	
O(4')	- C(12') - O(5')	127	
C(12')	- O(5') - C(13')	115	

Tabelle A12. Atomkoordinaten von 6.

Atom	x/a	y/b	z/c
O(1)	0.6350(2)	0.6467(6)	0.6757(1)
O(2)	0.4666(2)	0.5384(6)	0.7387(1)
O(3)	0.3558(2)	0.2043(5)	0.5677(1)
O(4)	0.1515(2)	-0.1676(5)	0.7110(2)
O(5)	0.1268(2)	-0.0207(6)	0.9282(2)
O(6)	0.2123(2)	-0.3499(6)	0.9265(2)
N(1)	0.4809(2)	0.6167(0)	0.5837(2)
N(2)	0.2102(2)	0.3902(6)	0.6336(2)
N(3)	0.2651(2)	0.0931(6)	0.7758(2)
C(1)	0.7007(3)	0.6511(7)	0.7643(2)
C(2)	0.8137(3)	0.7458(9)	0.7352(3)
C(3)	0.7137(4)	0.4198(9)	0.8024(3)
C(4)	0.6445(4)	0.8086(9)	0.8333(3)
C(5)	0.5225(2)	0.5960(7)	0.6720(2)
C(6)	0.3589(2)	0.6079(7)	0.5659(2)
C(7)	0.3308(3)	0.6533(7)	0.4624(2)
C(8)	0.3111(2)	0.3786(6)	0.5903(2)
C(9)	0.1352(2)	0.1987(7)	0.6454(2)
C(10)	0.0287(3)	0.2878(8)	0.6936(3)
C(11)	0.1026(3)	0.0933(8)	0.5508(3)
C(12)	0.1877(2)	0.0235(7)	0.7123(2)
C(13)	0.3058(3)	-0.0557(8)	0.8505(2)
C(14)	0.3880(3)	0.0737(9)	0.9162(3)
C(15)	0.2030(3)	-0.1379(7)	0.9049(2)
C(16)	0.1165(4)	-0.4436(9)	0.9759(3)

Tabelle A13. Bindunglängen und -winkel von 6.

C(1) - C(2)	1.511(5)	N(2) - C(9)	1.462(3)
C(1) - C(3)	1.498(5)	C(9) - C(10)	1.539(4)
C(1) - C(4)	1.527(5)	C(9) - C(11)	1.522(4)
C(1) - O(1)	1.456(4)	C(9) - C(12)	1.535(4)
O(1) - C(5)	1.354(3)	C(12) - O(4)	1.225(3)
C(5) - O(2)	1.219(3)	C(12) - N(3)	1.327(4)
C(5) - N(1)	1.337(4)	N(3) - C(13)	1.457(4)
N(1) - C(6)	1.447(3)	C(13) - C(14)	1.533(5)
C(6) - C(7)	1.520(4)	C(13) - C(15)	1.533(5)
C(6) - C(8)	1.532(4)	C(15) - O(5)	1.193(4)
C(8) - O(3)	1.220(3)	C(15) - O(6)	1.315(4)
C(8) - N(2)	1.352(3)	O(6) - C(16)	1.457(4)

C(2) - C(1) - C(3)	111.6(3)	N(2) - C(9) - C(10)	106.1(2)
C(2) - C(1) - C(4)	110.0(3)	N(2) - C(9) - C(11)	111.3(3)
C(3) - C(1) - C(4)	112.6(3)	C(10) - C(9) - C(11)	110.6(3)
C(2) - C(1) - O(1)	102.5(3)	N(2) - C(9) - C(12)	112.3(2)
C(3) - C(1) - O(1)	109.9(3)	C(10) - C(9) - C(12)	106.2(3)
C(1) - O(1) - C(5)	121.9(2)	C(11) - C(9) - C(12)	110.2(3)
O(1) - C(5) - O(2)	125.5(3)	C(9) - C(12) - O(4)	120.1(3)
O(1) - C(5) - N(1)	110.0(2)	C(9) - C(12) - N(3)	117.2(3)
C(5) - N(1) - C(6)	119.4(2)	C(12) - N(3) - C(13)	120.2(3)
N(1) - C(6) - C(7)	110.2(2)	N(3) - C(13) - C(14)	108.5(3)
N(1) - C(6) - C(8)	111.2(2)	N(3) - C(13) - C(15)	108.6(3)
C(7) - C(6) - C(8)	108.0(2)	C(14) - C(13) - C(15)	110.4(3)
C(6) - C(8) - O(3)	123.4(2)	C(13) - C(15) - O(5)	123.8(3)
C(6) - C(8) - N(2)	112.8(2)	C(13) - C(15) - O(6)	111.6(3)
C(8) - N(2) - C(9)	123.3(2)	C(15) - O(6) - C(16)	115.3(3)

Tabelle A14. Atomkoordinaten von 7.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(1)	0.4153(6)	1.2365(3)	0.2934(2)	0.062(4)	0.058(3)	0.063(3)	0.028(3)	-0.003(3)	-0.013(3)
O(2)	0.3842(5)	1.1859(3)	0.3914(2)	0.053(3)	0.040(2)	0.048(3)	0.005(2)	-0.010(3)	-0.005(3)
O(3)	0.2432(5)	0.9840(3)	0.4251(2)	0.045(3)	0.067(3)	0.043(3)	0.009(3)	0.006(2)	-0.007(3)
O(4)	0.5948(6)	0.9319(3)	0.4900(2)	0.055(3)	0.064(3)	0.056(3)	0.022(3)	-0.002(3)	0.013(3)
O(5)	0.4855(6)	1.0427(3)	0.6344(2)	0.085(4)	0.070(3)	0.036(3)	-0.009(3)	-0.016(3)	-0.006(3)
O(6)	0.2316(6)	0.8451(3)	0.6628(2)	0.058(3)	0.061(3)	0.045(3)	0.013(2)	0.016(3)	0.007(3)
O(7)	0.5386(6)	0.8039(3)	0.7109(2)	0.068(4)	0.062(3)	0.046(3)	0.002(3)	-0.011(3)	-0.007(3)
O(8)	0.4263(6)	0.6863(3)	0.6920(2)	0.070(4)	0.042(2)	0.044(3)	0.009(2)	-0.002(3)	-0.002(3)
N(1)	0.2539(7)	1.1390(3)	0.3086(2)	0.048(4)	0.049(3)	0.042(3)	0.008(3)	-0.013(3)	0.002(3)
N(2)	0.4189(6)	1.0116(3)	0.3536(2)	0.037(3)	0.036(3)	0.037(3)	0.001(2)	0.006(3)	0.004(3)
N(3)	0.5306(7)	1.0615(3)	0.4687(2)	0.055(4)	0.050(3)	0.037(3)	0.004(3)	-0.010(3)	-0.005(3)
N(4)	0.3312(6)	1.0058(3)	0.5568(2)	0.058(4)	0.039(3)	0.031(3)	0.002(2)	-0.000(3)	0.000(3)
N(5)	0.4197(6)	0.8527(3)	0.5930(2)	0.048(3)	0.043(3)	0.033(5)	0.008(2)	0.012(3)	0.004(3)
C(1)	0.5563(9)	1.2784(4)	0.3063(4)	0.048(5)	0.051(4)	0.085(6)	0.011(4)	0.011(5)	0.000(4)
C(2)	0.6729(9)	1.2182(5)	0.3262(4)	0.057(6)	0.076(6)	0.090(7)	0.017(5)	0.003(5)	0.002(5)
C(3)	0.5317(14)	1.3444(6)	0.3544(6)	0.102(9)	0.070(7)	0.168(12)	-0.027(7)	0.032(9)	-0.105(7)
C(4)	0.5938(12)	1.3127(6)	0.2426(5)	0.077(7)	0.097(7)	0.163(12)	0.078(8)	0.011(8)	0.009(7)
C(5)	0.3546(7)	1.1879(4)	0.3364(3)	0.034(4)	0.039(4)	0.053(4)	-0.000(3)	-0.000(4)	0.011(3)
C(6)	0.1757(7)	1.0748(4)	0.3419(3)	0.035(4)	0.043(4)	0.051(4)	-0.002(3)	-0.006(3)	-0.002(3)
C(7)	0.0957(10)	1.0226(5)	0.2935(4)	0.067(6)	0.073(6)	0.070(6)	0.003(5)	-0.026(5)	-0.018(5)
C(8)	0.0597(9)	1.1101(5)	0.3874(4)	0.044(5)	0.055(4)	0.101(7)	0.004(5)	0.012(5)	0.010(4)

Tabelle A14. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(9)	0.2831(7)	1.0193(4)	0.3780(3)	0.040(4)	0.045(4)	0.031(3)	-0.003(3)	-0.008(3)	-0.005(3)
C(10)	0.5322(7)	0.9613(4)	0.3843(3)	0.046(4)	0.037(3)	0.050(4)	0.006(3)	0.004(3)	0.009(3)
C(11)	0.6799(8)	0.9694(5)	0.3496(4)	0.049(5)	0.073(5)	0.054(5)	0.008(4)	0.008(4)	0.016(4)
C(12)	0.5541(8)	0.9849(4)	0.4521(3)	0.038(4)	0.060(4)	0.048(4)	0.015(4)	0.003(4)	0.007(4)
C(13)	0.5486(10)	1.0921(5)	0.5325(3)	0.073(6)	0.066(5)	0.038(4)	0.010(3)	-0.006(4)	-0.027(5)
C(14)	0.7120(11)	1.0882(8)	0.5512(5)	0.082(8)	0.172(11)	0.064(6)	0.018(7)	-0.019(6)	-0.064(9)
C(15)	0.4867(15)	1.1783(5)	0.5335(4)	0.193(12)	0.048(5)	0.049(5)	-0.009(4)	-0.016(7)	-0.023(7)
C(16)	0.4544(8)	1.0439(4)	0.5788(3)	0.054(4)	0.036(3)	0.042(4)	-0.008(3)	-0.014(4)	0.009(4)
C(17)	0.2319(8)	0.9603(4)	0.5967(3)	0.049(4)	0.053(4)	0.034(3)	0.005(3)	0.001(3)	0.018(4)
C(18)	0.0856(8)	0.9450(5)	0.5624(4)	0.046(5)	0.086(6)	0.065(5)	0.012(5)	-0.003(4)	-0.007(5)
C(19)	0.2967(7)	0.8812(4)	0.6204(3)	0.039(4)	0.052(4)	0.040(4)	0.005(3)	-0.007(3)	0.001(3)
C(20)	0.4751(8)	0.7704(4)	0.6048(3)	0.055(4)	0.042(4)	0.041(4)	0.002(3)	0.003(4)	0.005(4)
C(21)	0.6347(9)	0.7664(5)	0.5807(4)	0.063(5)	0.059(5)	0.068(5)	0.012(4)	0.019(5)	0.014(5)
C(22)	0.3773(11)	0.7093(5)	0.5707(3)	0.109(7)	0.054(5)	0.036(4)	0.000(4)	-0.010(5)	-0.019(5)
C(23)	0.4824(8)	0.7576(4)	0.6747(3)	0.041(4)	0.050(4)	0.034(3)	0.001(3)	0.005(3)	0.013(4)
C(24)	0.4310(10)	0.6675(5)	0.7579(3)	0.067(5)	0.068(5)	0.036(4)	0.013(4)	0.001(4)	0.012(5)
O(9)	0.0027(7)	0.9439(3)	0.7263(3)	0.061(1)					
O(10)	0.7112(8)	0.9442(4)	0.6875(3)	0.082(2)					

Tabelle A15. Bindungslängen und -winkel von 7.

C(1) - C(2)	1.504(12)	N(3) - C(13)	1.465(9)
C(1) - C(3)	1.516(13)	C(13) - C(14)	1.520(13)
C(1) - C(4)	1.513(14)	C(13) - C(15)	1.528(12)
C(1) - O(1)	1.466(9)	C(13) - C(16)	1.525(10)
O(1) - C(5)	1.338(8)	C(16) - O(5)	1.223(8)
C(5) - O(2)	1.207(8)	C(16) - N(4)	1.355(9)
C(5) - N(1)	1.350(9)	N(4) - C(17)	1.445(8)
N(1) - C(6)	1.458(8)	C(17) - C(18)	1.523(10)
C(6) - C(7)	1.527(11)	C(17) - C(19)	1.518(9)
C(6) - C(8)	1.538(11)	C(19) - O(6)	1.234(8)
C(6) - C(9)	1.538(9)	C(19) - N(5)	1.334(9)
C(9) - O(3)	1.217(8)	N(5) - C(20)	1.471(8)
C(9) - N(2)	1.331(8)	C(20) - C(21)	1.521(11)
N(2) - C(10)	1.466(8)	C(20) - C(22)	1.524(11)
C(10) - C(11)	1.524(10)	C(20) - C(23)	1.512(9)
C(10) - C(12)	1.516(9)	C(23) - O(7)	1.199(8)
C(12) - O(4)	1.249(8)	C(23) - O(8)	1.333(8)
C(12) - N(3)	1.332(9)	O(8) - C(24)	1.445(8)

Tabelle A15. Fortsetzung.

C(4)	- C(1)	- O(1)	101.4(7)	N(3)	- C(13)	- C(14)	109.6(7)
C(2)	- C(1)	- C(3)	112.7(8)	N(3)	- C(13)	- C(15)	107.1(6)
C(2)	- C(1)	- C(4)	110.4(7)	C(14)	- C(13)	- C(15)	112.7(9)
C(2)	- C(1)	- O(1)	109.8(6)	N(3)	- C(13)	- C(16)	111.3(6)
C(1)	- O(1)	- C(5)	120.3(6)	C(13)	- C(16)	- O(5)	121.0(6)
O(1)	- C(5)	- O(2)	126.7(6)	C(13)	- C(16)	- N(4)	117.9(6)
O(1)	- C(5)	- N(1)	109.2(6)	C(16)	- N(4)	- C(17)	122.6(5)
C(5)	- N(1)	- C(6)	122.9(5)	N(4)	- C(17)	- C(18)	109.4(5)
N(1)	- C(6)	- C(7)	107.8(6)	N(4)	- C(17)	- C(19)	114.2(6)
N(1)	- C(6)	- C(8)	111.0(5)	C(18)	- C(17)	- C(19)	110.3(6)
C(7)	- C(6)	- C(8)	109.1(6)	C(17)	- C(19)	- O(6)	118.8(6)
N(1)	- C(6)	- C(9)	112.3(5)	C(17)	- C(19)	- N(5)	118.3(6)
C(6)	- C(9)	- O(3)	121.2(6)	C(19)	- N(5)	- C(20)	122.0(5)
C(6)	- C(9)	- N(2)	115.6(5)	N(5)	- C(20)	- C(21)	107.4(6)
C(9)	- N(2)	- C(10)	120.7(5)	N(5)	- C(20)	- C(22)	109.8(6)
N(2)	- C(10)	- C(11)	109.5(5)	C(21)	- C(20)	- C(22)	110.5(6)
N(2)	- C(10)	- C(12)	111.9(5)	N(5)	- C(20)	- C(23)	108.3(5)
C(11)	- C(10)	- C(12)	109.4(6)	C(20)	-C(23)	- O(7)	124.6(6)
C(10)	- C(12)	- O(4)	118.6(6)	C(20)	- C(23)	- O(8)	112.4(5)
C(10)	- C(12)	- N(3)	118.6(6)	C(23)	- O(8)	- C(24)	116.7(5)
C(12)	- N(3)	- C(13)	124.1(6)				

Tabelle A16. Atomkoordinaten von 8.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(1)	0.1086(2)	0.3807(2)	0.4083(5)	0.044(2)	0.062(3)	0.046(3)	0.000(2)	-0.001(2)	0.001(2)
N(2)	0.2721(2)	0.3626(2)	0.5660(5)	0.055(3)	0.053(3)	0.077(3)	0.010(3)	-0.019(3)	-0.004(2)
N(3)	0.3008(2)	0.2468(2)	0.3922(5)	0.054(3)	0.057(3)	0.058(3)	0.016(2)	0.001(2)	0.005(2)
N(4)	0.2010(2)	0.1462(2)	0.4615(4)	0.043(2)	0.051(2)	0.047(2)	0.003(2)	0.003(2)	0.002(2)
N(5)	0.2524(3)	0.0669(2)	0.6922(4)	0.075(3)	0.053(3)	0.041(2)	0.007(2)	-0.009(3)	-0.005(3)
O(1)	0.0736(2)	0.3293(2)	0.2056(4)	0.053(2)	0.100(3)	0.055(2)	-0.014(2)	-0.012(3)	-0.009(2)
O(2)	0.1917(2)	0.3346(2)	0.2587(4)	0.046(2)	0.077(3)	0.055(2)	-0.004(2)	0.000(2)	0.001(2)
O(3)	0.1845(2)	0.2897(2)	0.6008(4)	0.067(2)	0.048(2)	0.054(2)	0.007(2)	0.000(2)	-0.005(2)
O(4)	0.3494(2)	0.1860(2)	0.5784(5)	0.072(3)	0.059(2)	0.087(3)	0.022(2)	-0.020(3)	0.006(2)
O(5)	0.2595(2)	0.0619(2)	0.3318(4)	0.085(3)	0.058(2)	0.046(2)	0.000(2)	0.008(2)	0.021(2)
O(6)	0.1761(2)	-0.0205(2)	0.6377(5)	0.079(3)	0.048(2)	0.085(3)	0.009(2)	-0.004(3)	-0.005(2)
O(7)	0.2342(3)	0.1091(3)	0.9749(5)	0.189(6)	0.105(4)	0.058(3)	0.006(3)	0.009(3)	0.085(4)
O(8)	0.2815(3)	0.0096(2)	1.0624(4)	0.133(4)	0.080(3)	0.046(2)	0.009(2)	0.000(3)	0.040(3)
H(8)	0.334 (1)	0.013 (3)	1.101 (5)	0.119(7)					
C(1)	0.0815(3)	0.2864(4)	0.0720(6)	0.067(4)	0.084(4)	0.041(3)	-0.003(3)	-0.011(3)	0.003(4)
C(2)	0.0070(4)	0.2866(5)	0.0092(9)	0.097(6)	0.138(7)	0.109(6)	-0.030(6)	-0.046(6)	0.014(6)
C(3)	0.1027(5)	0.2129(4)	0.114 (1)	0.155(8)	0.086(6)	0.122(7)	-0.024(6)	-0.048(7)	0.025(6)
C(4)	0.1325(6)	0.3228(7)	-0.0276(8)	0.17 (1)	0.24 (1)	0.042(4)	0.004(7)	0.005(5)	-0.08 (1)
C(5)	0.1302(3)	0.3465(3)	0.2883(6)	0.054(4)	0.061(4)	0.042(3)	0.011(3)	-0.003(3)	-0.001(3)
C(6)	0.1619(3)	0.4073(3)	0.5095(6)	0.048(3)	0.052(3)	0.052(3)	0.004(3)	0.002(3)	-0.002(3)
C(7)	0.1163(3)	0.4396(3)	0.6325(7)	0.069(4)	0.071(4)	0.061(4)	-0.010(3)	0.005(4)	0.000(3)
C(8)	0.0463(3)	0.4016(4)	0.6205(7)	0.066(4)	0.091(5)	0.077(5)	-0.014(4)	0.016(4)	-0.006(4)

Tabelle A16. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(9)	0.0357(3)	0.3888(4)	0.4606(7)	0.052(3)	0.081(4)	0.067(4)	-0.008(4)	0.004(3)	-0.004(3)
C(10)	0.2087(3)	0.3478(3)	0.5636(6)	0.058(3)	0.046(3)	0.045(3)	-0.001(3)	-0.005(3)	-0.007(3)
C(11)	0.3313(3)	0.3113(3)	0.6145(7)	0.061(4)	0.067(4)	0.085(5)	0.016(4)	-0.026(4)	-0.003(3)
C(12)	0.4049(3)	0.3434(4)	0.584 (1)	0.065(4)	0.081(5)	0.19 (1)	0.017(6)	-0.047(6)	-0.011(4)
C(13)	0.3222(5)	0.2957(4)	0.7771(8)	0.119(7)	0.093(5)	0.086(5)	-0.003(5)	-0.049(5)	0.012(5)
C(14)	0.3270(3)	0.2418(3)	0.5273(7)	0.047(3)	0.061(3)	0.071(4)	0.013(3)	-0.005(3)	-0.003(3)
C(15)	0.2959(3)	0.1845(3)	0.2994(6)	0.060(4)	0.069(4)	0.054(3)	0.012(3)	0.012(3)	0.011(3)
C(16)	0.3691(4)	0.1584(4)	0.2531(9)	0.078(5)	0.103(6)	0.113(6)	0.004(5)	0.043(5)	0.022(5)
C(17)	0.2512(3)	0.1251(3)	0.3667(5)	0.055(3)	0.064(3)	0.037(3)	0.009(3)	-0.003(3)	0.008(3)
C(18)	0.1536(3)	0.0945(3)	0.5329(6)	0.053(3)	0.052(3)	0.056(3)	-0.002(3)	-0.001(3)	-0.001(3)
C(19)	0.1072(3)	0.1378(4)	0.6389(8)	0.067(4)	0.071(4)	0.102(6)	0.006(4)	0.039(4)	0.008(3)
C(20)	0.1059(4)	0.0559(4)	0.4229(8)	0.079(5)	0.069(4)	0.097(6)	0.004(4)	-0.030(4)	-0.011(4)
C(21)	0.1959(3)	0.0413(3)	0.6251(6)	0.057(3)	0.054(3)	0.047(3)	0.003(3)	0.007(3)	0.003(3)
C(22)	0.2898(3)	0.0284(3)	0.8090(6)	0.072(4)	0.049(3)	0.042(3)	0.002(3)	-0.003(3)	0.010(3)
C(23)	0.3700(3)	0.0393(4)	0.7941(8)	0.087(5)	0.079(4)	0.060(4)	-0.003(4)	-0.007(4)	0.010(4)
C(24)	0.2656(3)	0.0538(3)	0.9568(5)	0.091(5)	0.067(4)	-0.048(3)	-0.004(3)	-0.001(3)	0.025(4)
O(100)	0.500 (0)	0.500 (0)	0.050 (4)	0.38 (2)					
O(200)	0.424 (1)	0.450 (1)	0.039 (3)	0.26 (1)					
C(300)	0.473 (2)	0.458 (3)	-0.011 (5)	0.28 (2)					
C(400)	0.405 (1)	0.388 (1)	0.111 (3)	0.17 (1)					

Tabelle A17. Bindungslängen und -winkel von 8.

C(1) - C(2)	1.517(10)	C(14) - O(4)	1.222(7)
C(1) - C(3)	1.486(10)	C(14) - N(3)	1.338(8)
C(1) - C(4)	1.493(12)	N(3) - C(15)	1.450(7)
C(1) - O(1)	1.475(7)	C(15) - C(16)	1.523(9)
O(1) - C(5)	1.348(7)	C(15) - C(17)	1.529(8)
C(5) - O(2)	1.211(7)	C(17) - O(5)	1.240(7)
C(5) - N(1)	1.338(7)	C(17) - N(4)	1.344(6)
N(1) - C(6)	1.456(7)	N(4) - C(18)	1.473(7)
N(1) - C(9)	1.463(7)	C(18) - C(19)	1.540(9)
C(6) - C(7)	1.543(8)	C(18) - C(20)	1.534(9)
C(7) - C(8)	1.502(9)	C(18) - C(21)	1.534(8)
C(8) - C(9)	1.500(9)	C(21) - O(6)	1.224(6)
C(6) - C(10)	1.508(7)	C(21) - N(5)	1.319(7)
C(10) - O(3)	1.230(6)	N(5) - C(22)	1.473(7)
C(10) - N(2)	1.336(7)	C(22) - C(23)	1.532(9)
N(2) - C(11)	1.460(8)	C(22) - C(24)	1.509(7)
C(11) - C(12)	1.536(9)	C(24) - O(7)	1.205(8)
C(11) - C(13)	1.530(10)	C(24) - O(8)	1.311(7)
C(11) - C(14)	1.534(9)		

Tabelle A17. Fortsetzung.

O(1)	- C(1) - C(2)	102.8(5)	
O(1)	- C(1) - C(3)	108.6(5)	
O(1)	- C(1) - C(4)	108.9(6)	
C(2)	- C(1) - C(3)	110.4(7)	
C(3)	- C(1) - C(4)	114.2(7)	
C(2)	- C(1) - C(4)	111.2(6)	
C(1)	- O(1) - C(5)	121.4(4)	
O(1)	- C(5) - O(2)	125.9(5)	
O(1)	- C(5) - N(1)	109.8(5)	
C(5)	- N(1) - C(6)	118.6(4)	
C(5)	- N(1) - C(9)	127.3(5)	
C(6)	- N(1) - C(9)	113.7(4)	
N(1)	- C(6) - C(7)	102.6(4)	
N(1)	- C(6) - C(10)	111.1(4)	
C(6)	- C(7) - C(8)	104.4(5)	
C(7)	- C(8) - C(9)	105.4(5)	
C(8)	- C(9) - N(1)	102.3(4)	
C(7)	- C(6) - C(10)	112.1(4)	
C(6)	- C(10) - O(3)	122.0(5)	
C(6)	- C(10) - N(2)	115.1(4)	
C(10)	- N(2) - C(11)	122.7(5)	
N(2)	- C(11) - C(12)	107.8(5)	
N(2)	- C(11) - C(13)	110.2(5)	
C(12)	- C(11) - C(13)	110.8(6)	
N(2)	- C(11) - C(14)	111.4(5)	
C(12)	- C(11) - C(14)	106.7(5)	
C(13)	- C(11) - C(14)	109.9(5)	
C(11)	- C(14) - O(4)	120.7(5)	
C(11)	- C(14) - N(3)	116.4(5)	
C(14)	- N(3) - C(15)	120.7(5)	
N(3)	- C(15) - C(16)	111.5(5)	
N(3)	- C(15) - C(17)	112.7(5)	
C(16)	- C(15) - C(17)	112.2(5)	
C(15)	- C(17) - O(5)	121.6(5)	
C(15)	- C(17) - N(4)	115.8(5)	
C(17)	- N(4) - C(18)	121.3(4)	
N(4)	- C(18) - C(19)	106.0(4)	
N(4)	- C(18) - C(20)	111.9(5)	
C(19)	- C(18) - C(20)	109.5(5)	
C(19)	- C(18) - C(21)	106.9(5)	
C(20)	- C(18) - C(21)	111.2(5)	
C(18)	- C(21) - O(6)	120.7(5)	
C(18)	- C(21) - N(5)	116.1(5)	
C(21)	- N(5) - C(22)	123.1(5)	
N(5)	- C(22) - C(23)	109.9(5)	
N(5)	- C(22) - C(24)	110.7(4)	
C(23)	- C(22) - C(24)	109.6(5)	
C(22)	- C(24) - O(7)	123.0(5)	
C(22)	- C(24) - O(8)	113.2(5)	
O(7)	- C(24) - O(8)	123.8(5)	

Tabelle A18. Atomkoordinaten von 9.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(1)	1.0790(2)	0.1100(2)	0.1577(1)	0.048(2)	0.065(2)	0.062(2)	-0.005(2)	-0.001(2)	-0.010(2)
N(2)	1.0005(2)	-0.0344(2)	0.1113(1)	0.035(2)	0.049(2)	0.072(2)	-0.005(2)	0.004(2)	-0.002(2)
N(3)	0.8975(2)	-0.1290(2)	0.1850(1)	0.049(2)	0.053(2)	0.060(2)	-0.001(2)	-0.003(2)	-0.006(2)
N(4)	0.7820(2)	-0.0048(2)	0.2133(1)	0.063(2)	0.053(2)	0.060(2)	-0.004(2)	0.012(2)	-0.005(2)
N(5)	0.6902(2)	0.0285(2)	0.1211(1)	0.050(2)	0.063(2)	0.062(2)	0.002(2)	0.016(2)	0.010(2)
N(6)	0.6141(2)	-0.1261(2)	0.1082(1)	0.044(2)	0.062(2)	0.058(2)	0.005(2)	0.001(2)	0.009(2)
N(7)	0.4951(2)	-0.1373(2)	0.1870(1)	0.052(2)	0.063(2)	0.056(2)	0.002(2)	0.007(2)	-0.005(2)
N(8)	0.3636(2)	-0.0342(2)	0.1549(1)	0.052(2)	0.058(2)	0.065(2)	-0.001(2)	0.015(2)	-0.002(2)
N(8')	0.3422(3)	0.2332(3)	0.1978(2)	0.068(3)	0.092(4)	0.119(4)	-0.039(3)	-0.002(3)	0.010(3)
N(9)	0.2918(2)	-0.1158(2)	0.0714(2)	0.047(2)	0.071(3)	0.092(3)	-0.032(2)	0.002(2)	0.007(2)
O(1)	1.1398(2)	0.1017(2)	0.2339(1)	0.060(2)	0.094(3)	0.069(2)	0.001(2)	-0.009(2)	-0.019(2)
O(2)	0.9973(2)	0.0739(2)	0.2260(1)	0.055(2)	0.097(3)	0.076(2)	0.003(2)	0.008(2)	-0.009(2)
O(3)	0.8784(2)	0.0375(2)	0.1173(1)	0.038(1)	0.062(2)	0.075(2)	0.000(2)	0.005(2)	-0.001(2)
O(4)	0.8110(2)	-0.1453(2)	0.1171(1)	0.042(2)	0.073(2)	0.060(2)	-0.007(2)	0.002(1)	-0.011(2)
O(5)	0.6836(2)	-0.1024(2)	0.2310(1)	0.061(2)	0.079(2)	0.087(2)	0.005(2)	0.021(2)	-0.015(2)
O(6)	0.5783(2)	0.0511(2)	0.1739(1)	0.057(2)	0.090(3)	0.090(3)	-0.010(2)	0.025(2)	0.012(2)
O(7)	0.5023(2)	-0.0584(2)	0.0739(1)	0.041(2)	0.099(3)	0.076(2)	0.019(2)	0.006(2)	0.015(2)
O(8)	0.4223(2)	-0.2295(2)	0.1402(1)	0.051(2)	0.079(2)	0.094(3)	-0.020(2)	0.006(2)	-0.011(2)
O(9)	0.5158(6)	0.0365(5)	0.3425(3)	0.32 (1)	0.218(7)	0.282(9)	-0.136(7)	-0.185(8)	0.121(8)
O(10)	0.5999(4)	-0.0580(5)	0.3657(2)	0.173(6)	0.248(8)	0.167(6)	-0.092(6)	-0.066(5)	0.021(6)
O(11)	0.2735(2)	-0.1005(3)	0.2092(2)	0.061(2)	0.110(3)	0.122(3)	0.020(3)	0.039(2)	-0.005(2)
O(12)	0.2371(2)	0.2087(2)	0.1403(2)	0.054(2)	0.069(2)	0.116(3)	-0.009(2)	0.005(2)	0.007(2)

Tabelle A18. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(13)	0.1725(2)	-0.0384(2)	0.0787(1)	0.039(2)	0.085(2)	0.119(3)	-0.022(2)	0.006(2)	0.009(2)
O(14)	0.3340(4)	-0.2951(3)	0.0587(2)	0.092(5)	0.092(4)	0.123(5)	-0.037(4)	-0.014(4)	0.014(4)
O(14')	0.2349(7)	-0.2632(7)	0.1099(4)	0.090(4)					
O(100)	0.0022(3)	0.3347(3)	0.7552(2)	0.093(3)	0.116(3)	0.108(3)	-0.020(3)	-0.017(3)	-0.021(3)
C(1)	1.1491(4)	0.0763(3)	0.2885(2)	0.081(4)	0.075(3)	0.079(4)	-0.012(3)	-0.014(3)	-0.009(3)
C(2)	1.1263(4)	-0.0136(3)	0.2950(2)	0.108(5)	0.070(4)	0.096(4)	-0.004(3)	-0.027(4)	-0.012(4)
C(3)	1.2445(4)	0.0889(5)	0.2967(3)	0.096(5)	0.125(5)	0.103(5)	-0.002(4)	-0.038(4)	-0.026(4)
C(4)	1.0959(4)	0.1322(4)	0.3225(2)	0.118(5)	0.103(5)	0.078(4)	-0.018(4)	0.001(4)	0.006(4)
C(5)	1.0652(3)	0.0935(3)	0.2077(2)	0.057(3)	0.055(3)	0.073(3)	-0.008(2)	-0.003(2)	-0.004(2)
C(6)	1.0068(3)	0.1157(3)	0.1227(2)	0.050(2)	0.052(2)	0.069(3)	-0.001(2)	0.002(2)	-0.002(2)
C(7)	1.0407(3)	0.1436(3)	0.0701(2)	0.073(3)	0.064(3)	0.082(3)	0.020(3)	-0.003(3)	-0.011(3)
C(8)	0.9740(4)	0.1535(4)	0.0273(2)	0.099(5)	0.087(4)	0.101(4)	0.025(4)	-0.018(4)	-0.007(4)
C(9)	1.0183(6)	0.1785(6)	-0.0226(3)	0.162(8)	0.22(1)	0.117(6)	0.095(7)	-0.011(6)	0.003(8)
C(10)	0.9059(6)	0.2142(6)	0.0404(4)	0.18(1)	0.166(9)	0.191(9)	0.018(8)	-0.045(8)	0.093(8)
C(11)	0.9581(2)	0.0356(3)	0.1175(2)	0.044(2)	0.052(2)	0.057(2)	0.001(2)	0.004(2)	-0.002(2)
C(12)	0.9573(3)	-0.1115(3)	0.0958(2)	0.043(2)	0.052(2)	0.072(3)	-0.011(2)	0.010(2)	-0.003(2)
C(13)	0.9218(3)	-0.1012(3)	0.0411(2)	0.071(3)	0.090(4)	0.064(3)	-0.017(3)	0.016(3)	-0.022(3)
C(14)	1.0195(3)	-0.1836(3)	0.0961(3)	0.062(3)	0.059(3)	0.137(5)	-0.017(3)	0.027(3)	0.002(3)
C(15)	0.8822(2)	-0.1295(2)	0.1338(2)	0.041(2)	0.047(2)	0.064(3)	-0.006(2)	0.004(2)	-0.005(2)
C(16)	0.8256(3)	-0.1488(3)	0.2198(2)	0.069(3)	0.059(3)	0.057(3)	0.005(2)	0.000(2)	-0.015(2)
C(17)	0.8689(4)	-0.1614(4)	0.2727(2)	0.119(5)	0.098(4)	0.062(3)	0.015(3)	-0.013(4)	0.004(4)
C(18)	0.9566(5)	-0.1550(7)	0.2631(3)	0.157(8)	0.41(2)	0.127(7)	0.154(9)	-0.092(6)	-0.18(1)

Tabelle A18. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(19)	0.9792(3)	-0.1267(4)	0.2135(2)	0.065(3)	0.088(4)	0.085(4)	0.007(3)	-0.023(3)	-0.014(3)
C(20)	0.7588(3)	-0.0821(3)	0.2212(2)	0.070(3)	0.059(3)	0.046(2)	0.000(2)	0.008(2)	-0.009(2)
C(21)	0.7193(3)	0.0614(3)	0.2116(2)	0.074(3)	0.060(3)	0.066(3)	-0.009(2)	0.024(3)	0.002(3)
C(22)	0.7646(4)	0.1455(3)	0.2081(2)	0.088(4)	0.060(3)	0.096(4)	-0.016(3)	0.023(3)	-0.005(3)
C(23)	0.7053(5)	0.2149(3)	0.1902(3)	0.115(6)	0.056(3)	0.200(8)	-0.011(5)	0.029(6)	0.004(4)
C(24)	0.8062(5)	0.1677(4)	0.2589(3)	0.145(7)	0.090(5)	0.149(7)	-0.044(5)	0.012(6)	-0.032(5)
C(25)	0.6562(3)	0.0468(3)	0.1672(2)	0.063(3)	0.050(2)	0.075(3)	0.002(2)	0.023(3)	0.009(2)
C(26)	0.6378(3)	0.0120(3)	0.0751(2)	0.050(3)	0.070(3)	0.066(3)	0.015(3)	0.012(2)	0.014(2)
C(27)	0.6992(3)	-0.0140(4)	0.0313(2)	0.064(3)	0.114(5)	0.050(3)	0.016(3)	0.014(2)	0.011(3)
C(28)	0.5876(4)	0.0892(4)	0.0587(2)	0.069(4)	0.093(4)	0.109(4)	0.042(4)	0.015(3)	0.017(3)
C(29)	0.5782(3)	-0.0598(3)	0.0866(2)	0.056(3)	0.072(3)	0.050(2)	0.008(2)	0.009(2)	0.014(2)
C(30)	0.5693(3)	-0.2041(3)	0.1149(2)	0.043(2)	0.063(3)	0.066(3)	-0.005(2)	-0.001(2)	0.007(2)
C(31)	0.5452(3)	-0.2436(4)	0.0633(2)	0.057(3)	0.099(4)	0.069(3)	-0.020(3)	0.000(3)	0.013(3)
C(32)	0.6269(3)	-0.2632(3)	0.1454(2)	0.057(3)	0.057(3)	0.083(3)	0.003(3)	-0.005(3)	0.006(2)
C(33)	0.4880(3)	-0.1911(3)	0.1481(2)	0.053(3)	0.057(3)	0.065(3)	-0.002(2)	-0.001(2)	0.007(2)
C(34)	0.4224(3)	-0.1236(3)	0.2218(2)	0.064(3)	0.078(3)	0.062(3)	0.000(3)	0.016(2)	-0.009(3)
C(35)	0.4477(4)	-0.0609(4)	0.2656(2)	0.093(4)	0.142(6)	0.063(3)	-0.007(4)	0.018(3)	0.016(4)
C(36)	0.5069(4)	-0.0963(5)	0.3013(2)	0.075(4)	0.152(6)	0.096(5)	-0.005(5)	0.022(4)	0.005(5)
C(37)	0.5423(4)	-0.0258(5)	0.3369(2)	0.107(5)	0.180(7)	0.081(4)	-0.055(5)	-0.013(4)	0.029(5)
C(38)	0.6417(6)	-0.0005(7)	0.4014(4)	0.157(9)	0.30(1)	0.179(9)	-0.16(1)	-0.074(7)	0.05(1)
C(39)	0.7610(5)	-0.1004(4)	0.4100(2)	0.190(9)	0.101(6)	0.098(5)	-0.035(5)	-0.025(6)	0.026(6)
C(40)	0.8486(5)	-0.1160(4)	0.4099(2)	0.23(1)	0.18(1)	0.117(7)	-0.067(7)	-0.052(9)	0.09(1)

Tabelle A18. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(41)	0.9059(5)	-0.0525(4)	0.3986(2)	0.17(1)	0.31(2)	0.15(1)	-0.13(1)	0.005(8)	0.03(1)
C(42)	0.8756(5)	0.0265(4)	0.3875(2)	0.22(2)	0.28(2)	0.138(9)	-0.08(1)	0.08(1)	-0.10(1)
C(43)	0.7880(5)	0.0421(4)	0.3876(2)	0.23(1)	0.153(9)	0.079(5)	-0.014(6)	0.010(7)	0.00(1)
C(44)	0.7307(5)	-0.0214(4)	0.3988(2)	0.140(7)	0.130(7)	0.067(4)	-0.034(4)	-0.019(4)	0.000(6)
C(45)	0.3458(3)	-0.0863(3)	0.1936(2)	0.062(3)	0.068(3)	0.071(3)	-0.005(3)	0.016(2)	0.001(3)
C(46)	0.2946(3)	0.0062(3)	0.1267(2)	0.049(2)	0.056(3)	0.079(3)	-0.006(2)	0.015(2)	0.008(2)
C(47)	0.3313(3)	0.0767(3)	0.0948(2)	0.059(3)	0.057(3)	0.081(3)	-0.004(3)	0.003(3)	0.001(2)
C(48)	0.3732(3)	0.1438(3)	0.1268(2)	0.057(3)	0.056(3)	0.107(4)	-0.015(3)	0.013(3)	0.002(2)
C(49)	0.3101(3)	0.1966(3)	0.1559(2)	0.061(3)	0.048(2)	0.101(4)	-0.006(3)	0.012(3)	-0.007(2)
C(50)	0.2467(3)	-0.0523(3)	0.0909(2)	0.050(2)	0.061(3)	0.085(3)	-0.006(3)	0.016(2)	0.000(2)
C(51)	0.2568(3)	-0.1728(3)	0.0341(2)	0.056(3)	0.077(3)	0.107(4)	-0.031(3)	-0.006(3)	0.003(3)
C(52)	0.3012(4)	-0.1639(4)	-0.0186(2)	0.072(4)	0.095(4)	0.098(4)	-0.034(4)	0.008(3)	-0.002(3)
C(53)	0.2152(3)	-0.0511(4)	-0.0590(2)	0.128(6)	0.106(5)	0.107(5)	-0.022(4)	-0.010(5)	0.030(5)
C(54)	0.2067(3)	0.0304(4)	-0.0756(2)	0.178(9)	0.147(8)	0.112(6)	-0.016(7)	-0.001(6)	0.025(8)
C(55)	0.2758(3)	0.0844(4)	-0.0722(2)	0.25(1)	0.092(6)	0.119(7)	0.002(5)	0.008(9)	0.018(8)
C(56)	0.3535(3)	0.0569(4)	-0.0523(2)	0.20(1)	0.124(8)	0.132(7)	-0.003(6)	0.049(8)	-0.039(8)
C(57)	0.3620(3)	-0.0246(4)	-0.0357(2)	0.134(6)	0.118(6)	0.103(5)	-0.020(5)	0.003(5)	-0.021(6)
C(58)	0.2929(3)	-0.0786(4)	-0.0390(2)	0.092(4)	0.096(4)	0.075(4)	-0.023(3)	0.008(3)	-0.007(4)
C(59)	0.2581(4)	-0.2627(4)	0.0577(3)	0.093(4)	0.061(3)	0.22(1)	-0.025(5)	-0.025(6)	0.007(3)

Tabelle A19. Bindungslängen und - winkel von 9.

C(1) -C(2)	1.510(8)	C(25)-O(6)	1.234(6)	C(48)-C(49)	1.508(7)
C(1) -C(3)	1.523(8)	C(25)-N(5)	1.340(6)	C(49)-O(12)	1.229(6)
C(1) -C(4)	1.513(9)	N(5) -C(26)	1.472(6)	C(49)-N(8)'	1.334(7)
C(1) -O(1)	1.478(6)	C(26)-C(27)	1.544(7)	C(46)-C(50)	1.523(7)
O(1) -C(5)	1.356(6)	C(26)-C(28)	1.537(8)	C(50)-O(13)	1.225(5)
C(5) -O(2)	1.206(6)	C(26)-C(29)	1.520(6)	C(50)-N(9)	1.347(6)
C(5) -N(1)	1.339(6)	C(29)-O(7)	1.233(5)	N(9) -C(51)	1.444(7)
N(1) -C(6)	1.454(6)	C(29)-N(6)	1.335(6)	C(51)-C(52)	1.537(8)
C(6) -C(7)	1.528(7)	N(6) -C(30)	1.456(6)	C(52)-C(58)	1.483(8)
C(7) -C(8)	1.531(8)	C(30)-C(31)	1.529(7)	C(53)-C(58)	1.395(6)
C(8) -C(9)	1.52(1)	C(30)-C(32)	1.534(7)	C(53)-C(54)	1.395(8)
C(8) -C(10)	1.49(1)	C(30)-C(33)	1.550(6)	C(54)-C(55)	1.395(7)
C(6) -C(11)	1.510(6)	C(33)-O(8)	1.220(6)	C(55)-C(56)	1.395(6)
C(11)-O(3)	1.249(5)	C(33)-N(7)	1.336(6)	C(56)-C(57)	1.395(8)
C(11)-N(2)	1.324(5)	N(7) -C(34)	1.468(6)	C(57)-C(58)	1.395(7)
N(2) -C(12)	1.475(5)	C(34)-C(35)	1.573(8)	C(51)-C(59)	1.579(8)
C(12)-C(13)	1.530(6)	C(35)-C(36)	1.429(9)	C(59)-O(14)	1.301(9)
C(12)-C(14)	1.520(7)	C(36)-C(37)	1.57(1)	C(59)-O(14)'	1.40(1)
C(12)-C(15)	1.561(6)	C(37)-O(9)	1.10(1)		
C(15)-O(4)	1.224(5)	C(37)-O(10)	1.28(1)		
C(15)-N(3)	1.345(5)	O(10)-C(38)	1.47(1)		
N(3) -C(16)	1.478(6)	C(38)-C(44)	1.44(1)		
C(16)-C(17)	1.540(7)	C(39)-C(44)	1.395(9)		
C(17)-C(18)	1.40(1)	C(39)-C(40)	1.40(1)		
C(18)-C(19)	1.41(1)	C(40)-C(41)	1.40(1)		
C(19)-N(3)	1.478(6)	C(41)-C(42)	1.395(9)		
C(16)-C(20)	1.504(7)	C(42)-C(43)	1.40(1)		
C(20)-O(5)	1.249(6)	C(43)-C(44)	1.40(1)		
C(20)-N(4)	1.320(6)	C(34)-C(45)	1.529(7)		
N(4) -C(21)	1.455(6)	C(45)-O(11)	1.224(6)		
C(21)-C(22)	1.539(7)	C(45)-N(8)	1.338(6)		
C(22)-C(23)	1.529(9)	N(8) -C(46)	1.460(6)		
C(22)-C(24)	1.51(1)	C(46)-C(47)	1.522(6)		
C(21)-C(25)	1.533(7)	C(47)-C(48)	1.515(7)		

Tabelle A19. Fortsetzung.

C(4) -C(1) -O(1)	109.6(4)	C(17)-C(18)-C(19)	115.6(6)
C(2) -C(1) -O(1)	110.6(4)	N(3) -C(19)-C(18)	103.2(5)
C(3) -C(1) -O(1)	101.2(4)	C(16)-C(20)-O(5)	118.2(4)
C(2) -C(1) -C(3)	110.3(5)	C(16)-C(20)-N(4)	119.0(4)
C(2) -C(1) -C(4)	112.4(5)	C(20)-N(4) -C(21)	121.1(4)
C(3) -C(1) -C(4)	112.3(5)	N(4) -C(21)-C(22)	110.0(4)
C(1) -O(1) -C(5)	122.3(4)	N(4) -C(21)-C(25)	110.2(4)
O(1) -C(5) -O(2)	126.2(4)	C(22)-C(21)-C(25)	112.9(4)
O(1) -C(5) -N(1)	108.8(4)	C(21)-C(22)-C(23)	112.8(5)
C(5) -N(1) -C(6)	119.3(4)	C(21)-C(22)-C(24)	111.0(5)
N(1) -C(6) -C(7)	107.7(4)	C(23)-C(22)-C(24)	110.5(5)
N(1) -C(6) -C(11)	113.2(3)	C(21)-C(25)-O(6)	121.6(4)
C(7) -C(6) -C(11)	110.5(4)	C(21)-C(25)-N(5)	116.3(4)
C(6) -C(7) -C(8)	116.0(4)	C(25)-N(5) -C(26)	122.6(4)
C(7) -C(8) -C(9)	109.3(5)	N(5) -C(26)-C(27)	107.1(3)
C(7) -C(8) -C(10)	113.1(6)	N(5) -C(26)-C(28)	111.2(4)
C(9) -C(8) -C(10)	110.2(7)	N(5) -C(26)-C(29)	108.9(4)
C(6) -C(11)-O(3)	119.0(4)	C(27)-C(26)-C(28)	109.8(4)
C(6) -C(11)-N(2)	119.5(3)	C(27)-C(26)-C(29)	108.6(4)
C(11)-N(2) -C(12)	121.8(3)	C(28)-C(26)-C(29)	111.2(4)
N(2) -C(12)-C(13)	108.9(4)	C(26)-C(29)-O(7)	121.8(4)
N(2) -C(12)-C(14)	110.7(3)	C(26)-C(29)-N(6)	116.0(4)
C(13)-C(12)-C(14)	108.7(4)	C(29)-N(6) -C(30)	123.0(4)
N(2) -C(12)-C(15)	109.5(3)	N(6) -C(30)-C(33)	110.2(4)
C(13)-C(12)-C(15)	109.3(3)	N(6) -C(30)-C(31)	112.2(4)
C(14)-C(12)-C(15)	109.7(4)	N(6) -C(30)-C(32)	108.6(3)
C(12)-C(15)-O(4)	120.2(4)	C(31)-C(30)-C(32)	109.5(4)
C(12)-C(15)-N(3)	119.0(3)	C(31)-C(30)-C(33)	109.7(4)
C(15)-N(3) -C(16)	117.6(3)	C(32)-C(30)-C(33)	106.4(4)
C(15)-N(3) -C(19)	130.2(4)	C(30)-C(33)-O(8)	122.1(4)
C(16)-N(3) -C(19)	111.2(4)	C(30)-C(33)-N(7)	116.0(4)
N(3) -C(16)-C(17)	103.6(4)	C(33)-N(7) -C(34)	119.7(4)
N(3) -C(16)-C(20)	112.9(4)	N(7) -C(34)-C(35)	110.1(4)
C(16)-C(17)-C(18)	105.3(5)	C(34)-C(35)-C(36)	111.8(6)

Tabelle A19. Fortsetzung.

C(35)-C(36)-C(37)	108.5(6)
C(36)-C(37)-O(9)	127.7(7)
C(36)-C(37)-O(10)	107.1(7)
C(37)-O(10)-C(38)	115.0(8)
O(10)-C(38)-C(44)	104.8(7)
C(38)-C(44)-C(39)	122.4(7)
C(38)-C(44)-C(43)	117.4(7)
N(7) -C(34)-C(45)	112.1(4)
C(35)-C(34)-C(45)	106.6(4)
C(34)-C(45)-O(11)	119.6(4)
C(34)-C(45)-N(8)	116.2(4)
C(45)-N(8) -C(46)	120.1(4)
N(8) -C(46)-C(47)	109.1(4)
N(8) -C(46)-C(50)	112.9(4)
C(47)-C(46)-C(50)	108.9(4)
C(46)-C(47)-C(48)	113.9(4)
C(47)-C(48)-C(49)	113.3(4)
C(48)-C(49)-O(12)	122.4(5)
C(48)-C(49)-N(8)'	114.2(4)
O(12)-C(49)-N(8)'	123.2(5)
C(46)-C(50)-O(13)	120.7(4)
C(46)-C(50)-N(9)	116.4(4)
C(50)-N(9) -C(51)	122.6(4)
N(9) -C(51)-C(52)	111.1(4)
C(51)-C(52)-C(58)	111.3(4)
C(52)-C(58)-C(57)	119.6(4)
C(52)-C(58)-C(53)	120.4(5)
N(9) -C(51)-C(59)	108.9(5)
C(52)-C(51)-C(59)	115.1(5)
C(51)-C(59)-O(14)	113.0(5)
C(51)-C(59)-O(14)'	112.2(7)
O(14)-C(59)-O(14)'	102.5(8)

Tabelle A20. Atomkoordinaten von 10.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(1)	-0.4049(7)	0.0135(0)	-0.2298(5)	0.054(5)	0.080(6)	0.037(4)	0.016(4)	-0.001(4)	0.000(5)
O(2)	-0.3154(7)	-0.0097(4)	-0.0774(5)	0.057(5)	0.087(6)	0.045(4)	0.011(4)	-0.012(4)	0.006(5)
O(3)	-0.4290(7)	-0.0405(3)	0.1270(5)	0.055(5)	0.059(5)	0.043(4)	0.000(4)	-0.007(4)	-0.002(4)
O(4)	-0.2586(9)	-0.1513(4)	0.1869(6)	0.087(6)	0.061(5)	0.046(5)	0.010(4)	-0.026(4)	-0.001(5)
O(5)	0.0254(7)	-0.0787(4)	0.1697(5)	0.055(5)	0.071(6)	0.045(4)	0.002(4)	-0.004(4)	0.016(4)
O(6)	-0.0223(7)	0.0203(4)	0.3241(5)	0.057(5)	0.076(6)	0.047(4)	-0.001(4)	-0.015(4)	-0.012(5)
O(7)	-0.0584(7)	-0.0771(4)	0.5058(5)	0.059(5)	0.067(5)	0.044(4)	-0.003(4)	0.000(4)	0.010(4)
O(8)	0.0158(2)	-0.3241(9)	0.271(2)	0.139(7)					
O(8)'	-0.063(3)	-0.274(1)	0.1538(9)	0.139(7)					
O(9)	-0.175(1)	-0.3214(6)	0.221(1)	0.21(2)	0.16(1)	0.11(1)	-0.06(1)	0.01(1)	-0.09(1)
O(10)	0.2160(7)	-0.1498(4)	0.4888(5)	0.057(5)	0.064(6)	0.054(5)	0.015(4)	-0.023(4)	-0.005(4)
O(11)	0.3909(7)	-0.0314(4)	0.5241(6)	0.053(5)	0.067(6)	0.055(5)	0.001(4)	-0.016(4)	-0.003(4)
O(12)	0.2660(8)	0.0188(3)	0.7365(6)	0.084(6)	0.048(5)	0.051(5)	-0.003(4)	-0.025(4)	0.005(5)
O(13)	0.3169(8)	-0.1406(4)	0.8382(5)	0.074(6)	0.066(5)	0.037(4)	0.013(4)	-0.013(4)	0.006(5)
O(14)	0.4973(9)	-0.2479(4)	0.7583(6)	0.090(7)	0.070(6)	0.071(6)	0.013(5)	-0.012(5)	0.031(6)
O(15)	0.459(1)	-0.3244(4)	0.5738(8)	0.094(8)	0.083(7)	0.101(8)	0.013(6)	0.040(6)	0.012(6)
O(16)	0.376(1)	-0.3731(4)	0.6902(8)	0.087(7)	0.068(7)	0.126(9)	0.023(6)	0.033(6)	0.006(6)
N(1)	-0.5262(8)	-0.0097(4)	-0.1151(6)	0.052(6)	0.058(6)	0.038(5)	0.003(4)	-0.004(4)	-0.004(5)
N(2)	-0.502(1)	-0.1051(4)	0.0176(7)	0.071(6)	0.050(6)	0.046(6)	0.004(5)	-0.014(5)	0.003(5)
N(3)	-0.2463(9)	-0.1280(4)	0.0309(6)	0.061(6)	0.063(7)	0.037(5)	0.003(5)	-0.006(4)	0.009(5)
N(4)	0.1342(9)	-0.0277(4)	0.0948(6)	0.057(6)	0.066(7)	0.035(5)	-0.003(5)	-0.005(4)	0.006(5)
N(5)	-0.2014(8)	-0.0258(4)	0.2836(6)	0.045(5)	0.057(6)	0.041(5)	0.004(5)	-0.003(4)	0.004(5)

Tabelle A20. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(6)	-0.0820(8)	-0.1227(4)	0.3648(6)	0.040(5)	0.051(6)	0.048(5)	0.002(5)	-0.005(4)	0.003(4)
N(7)	0.1672(7)	-0.0943(4)	0.3591(6)	0.033(5)	0.055(6)	0.046(5)	0.003(5)	-0.007(4)	-0.001(4)
N(8)	0.1960(9)	-0.0018(4)	0.4814(6)	0.055(6)	0.057(6)	0.038(5)	0.001(5)	-0.006(4)	-0.004(5)
N(9)	0.1632(9)	-0.0505(4)	0.6530(6)	0.058(6)	0.055(6)	0.040(5)	0.007(5)	-0.007(4)	0.005(5)
N(10)	0.3678(9)	-0.1189(4)	0.6889(7)	0.059(6)	0.050(6)	0.051(5)	0.002(5)	-0.003(5)	0.013(5)
N(11)	0.332(1)	-0.2310(4)	0.6478(8)	0.081(8)	0.051(7)	0.071(7)	-0.006(6)	-0.020(6)	0.000(6)
C(1)	-0.332(2)	0.0505(8)	-0.371(1)	0.09(1)	0.13(1)	0.06(9)	0.04(1)	-0.002(8)	-0.01(1)
C(2)	-0.289(1)	0.0294(7)	-0.2676(9)	0.072(9)	0.09(1)	0.049(7)	0.017(7)	0.001(7)	0.001(8)
C(3)	-0.234(2)	0.077(1)	-0.211(1)	0.17(2)	0.14(2)	0.09(1)	0.03(1)	0.02(1)	-0.07(2)
C(4)	-0.201(2)	-0.0170(7)	-0.271(6)	0.11(1)	0.10(1)	0.13(1)	0.04(1)	0.09(1)	0.01(1)
C(5)	-0.405(1)	-0.0026(5)	-0.1360(8)	0.055(7)	0.059(8)	0.053(7)	-0.002(6)	0.007(6)	0.000(6)
C(6)	-0.552(1)	-0.0072(5)	-0.0153(8)	0.064(8)	0.047(7)	0.042(6)	0.000(5)	0.000(5)	0.002(6)
C(7)	-0.694(1)	-0.0110(6)	-0.0113(9)	0.070(9)	0.074(9)	0.046(7)	0.011(6)	0.006(6)	0.009(7)
C(8)	-0.488(1)	-0.0533(5)	0.0487(7)	0.052(7)	0.061(8)	0.034(5)	0.004(5)	-0.003(5)	0.001(6)
C(9)	-0.454(1)	-0.1521(5)	0.0802(8)	0.071(8)	0.056(8)	0.049(7)	0.009(6)	-0.017(6)	0.000(7)
C(10)	-0.473(2)	-0.2049(5)	0.022(1)	0.10(1)	0.051(8)	0.08(1)	0.000(7)	-0.025(8)	-0.020(8)
C(11)	-0.520(1)	-0.1557(6)	0.171(1)	0.07(1)	0.08(1)	0.075(9)	0.024(8)	-0.003(8)	-0.027(8)
C(12)	-0.310(1)	-0.1422(5)	0.1026(9)	0.073(8)	0.043(7)	0.064(8)	-0.005(6)	-0.006(6)	0.002(6)
C(13)	-0.111(1)	-0.1232(6)	0.0444(8)	0.055(7)	0.074(9)	0.047(6)	-0.011(6)	0.002(6)	0.016(7)
C(14)	-0.061(2)	-0.1206(8)	-0.0529(9)	0.12(1)	0.11(1)	0.047(8)	-0.009(9)	0.017(8)	0.01(1)
C(15)	-0.067(1)	-0.074(5)	0.1091(8)	0.063(8)	0.062(8)	0.038(6)	0.003(6)	0.009(5)	0.006(7)
C(16)	-0.104(1)	0.0222(5)	0.1544(8)	0.067(8)	0.055(8)	0.052(7)	0.011(6)	-0.011(6)	0.011(7)

Tabelle A20. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(17)	-0.212(1)	0.0640(5)	0.130(1)	0.079(9)	0.054(8)	0.063(8)	0.001(7)	-0.014(7)	0.016(7)
C(18)	0.025(1)	0.0461(6)	0.132(1)	0.061(8)	0.071(9)	0.075(9)	0.009(8)	0.000(7)	-0.008(7)
C(19)	-0.103(1)	0.0045(5)	0.2630(8)	0.048(6)	0.054(7)	0.045(6)	0.006(6)	0.004(5)	0.006(6)
C(20)	-0.212(1)	-0.0414(5)	0.3829(8)	0.041(6)	0.068(8)	0.051(6)	0.005(6)	0.009(5)	0.005(6)
C(21)	-0.341(1)	-0.0675(6)	0.390(1)	0.065(9)	0.08(1)	0.070(9)	0.005(8)	0.007(7)	0.010(8)
C(22)	-0.110(1)	-0.0828(5)	0.4229(7)	0.050(6)	0.059(8)	0.039(6)	0.008(5)	0.000(5)	-0.014(6)
C(23)	0.013(1)	-0.1633(5)	0.3996(8)	0.038(6)	0.050(7)	0.051(6)	0.005(5)	-0.007(5)	0.005(5)
C(24)	0.021(1)	-0.2085(5)	0.3225(9)	0.047(7)	0.056(8)	0.072(8)	-0.001(7)	-0.006(3)	0.002(6)
C(25)	-0.094(1)	-0.2456(6)	0.318(1)	0.068(9)	0.064(9)	0.081(9)	-0.013(8)	0.000(7)	-0.007(7)
C(26)	-0.0712(4)	-0.2904(1)	0.242(1)	0.139(8)					
C(26)'	-0.0722(9)	-0.2895(5)	0.2405(3)	0.139(8)					
C(27)	-0.157(2)	-0.3651(8)	0.148(1)	0.15(2)	0.09(1)	0.11(1)	-0.03(1)	-0.02(1)	-0.02(1)
C(28)	-0.273(1)	-0.3581(4)	0.0780(8)	0.15(2)	0.050(9)	0.07(1)	-0.012(8)	-0.03(1)	0.00(1)
C(29)	-0.261(1)	-0.3440(4)	-0.0199(8)	0.13(2)	0.09(1)	0.11(1)	0.01(1)	0.01(1)	0.00(1)
C(30)	-0.368(1)	-0.3384(4)	-0.0869(8)	0.19(2)	0.15(2)	0.08(1)	0.03(1)	-0.01(2)	0.06(2)
C(31)	-0.488(1)	-0.3468(4)	-0.0559(8)	0.19(2)	0.07(1)	0.11(2)	-0.01(1)	-0.04(2)	0.03(1)
C(32)	-0.501(1)	-0.3609(4)	0.0420(8)	0.13(2)	0.07(1)	0.12(2)	-0.03(1)	-0.01(1)	-0.02(1)
C(33)	-0.394(1)	-0.3666(4)	0.1090(8)	0.18(2)	0.06(1)	0.10(1)	-0.02(1)	0.04(2)	-0.04(1)
C(34)	0.145(1)	-0.1350(5)	0.4209(8)	0.053(7)	0.056(8)	0.047(6)	0.004(6)	0.009(5)	-0.002(6)
C(35)	0.287(1)	-0.0656(5)	0.3751(8)	0.052(7)	0.065(8)	0.049(6)	0.009(6)	-0.005(5)	0.011(6)
C(36)	0.303(1)	-0.0289(6)	0.2841(9)	0.060(8)	0.08(1)	0.061(8)	0.013(7)	0.013(6)	-0.006(7)
C(37)	0.294(1)	-0.0309(5)	0.4671(7)	0.041(6)	0.061(7)	0.042(6)	0.001(6)	0.001(5)	0.003(6)

Tabelle A20. Fortsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(38)	0.191(1)	0.0366(5)	0.5657(8)	0.066(8)	0.047(7)	0.050(7)	0.006(6)	-0.009(6)	0.003(6)
C(39)	0.059(1)	0.0606(6)	0.5630(9)	0.068(8)	0.059(8)	0.055(7)	0.007(6)	-0.004(6)	0.019(7)
C(40)	0.287(1)	0.0815(6)	0.571(1)	0.069(9)	0.051(8)	0.10(1)	-0.002(8)	-0.013(8)	-0.015(7)
C(41)	0.212(1)	0.0006(5)	0.6596(8)	0.068(8)	0.052(7)	0.040(6)	0.004(5)	-0.012(5)	0.016(6)
C(42)	0.165(1)	-0.0885(5)	0.7375(8)	0.074(8)	0.040(7)	0.041(6)	0.006(5)	0.000(6)	0.010(6)
C(43)	0.063(1)	-0.1309(6)	0.7151(9)	0.062(8)	0.070(9)	0.060(8)	0.011(7)	0.013(6)	0.002(7)
C(44)	0.295(1)	-0.1164(5)	0.7593(8)	0.055(7)	0.048(7)	0.058(7)	-0.005(6)	0.001(6)	-0.006(6)
C(45)	0.478(1)	-0.1552(5)	0.6889(9)	0.070(9)	0.049(8)	0.060(8)	0.004(6)	-0.005(6)	0.002(7)
C(46)	0.528(1)	-0.1516(6)	0.5896(9)	0.060(8)	0.069(9)	0.071(7)	0.008(7)	0.008(7)	0.021(7)
C(47)	0.581(1)	-0.1381(6)	0.769(1)	0.061(8)	0.08(1)	0.071(8)	-0.008(8)	-0.003(7)	0.012(8)
C(48)	0.437(1)	-0.2157(6)	0.7038(9)	0.068(8)	0.060(9)	0.063(8)	0.013(7)	0.010(7)	0.010(7)
C(49)	0.284(1)	-0.2871(6)	0.660(1)	0.09(1)	0.057(9)	0.09(1)	-0.011(8)	0.020(9)	0.011(8)
C(50)	0.166(2)	-0.2981(8)	0.584(2)	0.06(1)	0.08(1)	0.30(3)	0.00(2)	-0.06(2)	0.00(1)
C(51)	0.386(1)	-03286(6)	0.632(1)	0.068(9)	0.059(3)	0.10(1)	-0.001(8)	-0.022(8)	0.016(7)
C(52)	0.461(2)	-0.4182(8)	0.672(2)	0.15(2)	0.05(1)	0.26(3)	0.03(1)	0.10(2)	0.03(1)

Tabelle A20. Forsetzung.

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{11}
C(53)	0.195(3)	0.747(2)	-0.051(2)	0.28(2)
C(54)	0.258(2)	0.2122(9)	0.346(2)	0.141(8)
C(55)	0.427(3)	-0.248(2)	0.386(2)	0.11(1)
C(55)'	0.560(3)	-0.292(1)	0.313(2)	0.07(1)
Cl(1)	0.1671(5)	0.1524(3)	0.3202(4)	0.129(2)
Cl(2)	0.1630(6)	0.2661(3)	0.3833(5)	0.162(2)
Cl(3)	0.347(1)	-0.2783(5)	0.3045(8)	0.245(4)
Cl(4)	0.592(1)	-0.2573(5)	0.3791(8)	0.243(4)
Cl(5)	0.9419(8)	0.2219(4)	0.1360(6)	0.203(3)
Cl(6)	0.170(2)	0.7272(8)	0.045(1)	0.394(9)

Tabelle A21. Bindungslängen und -winkel von 10.

C(1) -C(2) 1.52(2)	N(6) -C(23) 1.45(1)	C(42)-C(43) 1.49(2)
C(2) -C(3) 1.47(3)	C(23)-C(24) 1.51(2)	C(42)-C(44) 1.53(2)
C(2) -C(4) 1.46(2)	C(24)-C(25) 1.50(2)	C(44)-O(13) 1.22(1)
C(2) -O(1) 1.43(2)	C(25)-C(26) 1.52(2)	C(44)-N(10) 1.29(2)
C(1) -C(5) 1.34(1)	C(25)-C(26)' 1.52(2)	N(10)-C(45) 1.45(2)
C(5) -O(2) 1.19(1)	C(26)-O(8) 1.25(2)	C(45)-C(46) 1.50(2)
C(5) -N(1) 1.35(2)	C(26)-O(8)' 1.28(2)	C(45)-C(47) 1.53(2)
N(1) -C(6) 1.42(1)	C(26)⊥O(8) 1.28(2)	C(45)-C(48) 1.53(2)
C(6) -C(7) 1.51(2)	C(26)⊥O(8)' 1.25(2)	C(48)-O(14) 1.21(2)
C(6) -C(8) 1.53(2)	C(26)-O(9) 1.33(1)	C(48)-N(11) 1.34(2)
C(8) -O(3) 1.22(1)	C(26)⊥O(9) 1.33(2)	N(11)-C(49) 1.45(2)
C(8) -N(2) 1.31(2)	O(9) -C(27) 1.46(2)	C(49)-C(50) 1.57(2)
N(2) -C(9) 1.47(2)	C(27)-C(28) 1.49(2)	C(49)-C(51) 1.54(2)
C(9) -C(10) 1.50(2)	C(28)-C(29) 1.40(2)	C(51)-O(15) 1.17(2)
C(9) -C(11) 1.49(2)	C(29)-C(30) 1.40(2)	C(51)-O(16) 1.33(2)
C(9) -C(12) 1.54(2)	C(30)-C(31) 1.40(2)	O(16)-C(52) 1.45(2)
C(12)-O(4) 1.24(1)	C(31)-C(32) 1.40(2)	
C(12)-N(3) 1.29(2)	C(32)-C(33) 1.40(2)	
N(3) -C(13) 1.43(2)	C(33)-C(28) 1.40(2)	
C(13)-C(14) 1.48(2)	C(23)-C(34) 1.56(2)	
C(13)-C(15) 1.51(2)	C(34)-O(10) 1.19(1)	
C(15)-O(5) 1.22(1)	C(34)-N(7) 1.32(2)	
C(15)-N(4) 1.33(2)	N(7) -C(35) 1.44(1)	
N(4) -C(16) 1.46(2)	C(35)-C(36) 1.54(2)	
C(16)-C(17) 1.53(2)	C(35)-C(37) 1.50(2)	
C(16)-C(18) 1.54(2)	C(37)-O(11) 1.23(1)	
C(16)-C(19) 1.54(2)	C(37)-N(8) 1.33(2)	
C(19)-O(6) 1.19(1)	N(8) -C(38) 1.42(2)	
C(19)-N(5) 1.33(1)	C(38)-C(39) 1.52(2)	
N(5) -C(20) 1.42(1)	C(38)-C(40) 1.47(2)	
C(20)-C(21) 1.52(2)	C(38)-C(41) 1.54(2)	
C(20)-C(22) 1.53(2)	C(41)-O(12) 1.22(1)	
C(22)-O(7) 1.21(1)	C(41)-N(9) 1.33(2)	
C(22)-N(6) 1.29(1)	N(9) -C(42) 1.46(1)	

Tabelle A21. Fortsetzung.

C(1) -C(2) -C(3)	108(1)	C(17)-C(16)-C(18)	112(1)
C(1) -C(2) -C(4)	111(1)	C(17)-C(16)-C(19)	109(1)
C(3) -C(2) -C(4)	112(1)	C(18)-C(16)-C(19)	111.8(9)
C(1) -C(2) -O(1)	103(1)	C(16)-C(19)-O(6)	122(1)
C(3) -C(2) -O(1)	109(1)	C(16)-C(19)-N(5)	114.8(9)
C(4) -C(2) -O(1)	113(1)	C(19)-N(5) -C(20)	118.8(9)
C(2) -O(1) -C(5)	120.3(9)	N(5) -C(20)-C(21)	108.8(9)
O(1) -C(5) -O(2)	127(1)	N(5) -C(20)-C(22)	113.2(9)
O(1) -C(5) -N(1)	109.2(9)	C(21)-C(20)-C(22)	109(1)
C(5) -N(1) -C(6)	118.5(9)	C(20)-C(22)-O(7)	120(1)
N(1) -C(6) -C(7)	108.7(9)	C(20)-C(22)-N(6)	117.1(9)
N(1) -C(6) -C(8)	113.4(9)	C(22)-N(6) -C(23)	119.2(9)
C(7) -C(6) -C(8)	109(1)	N(6) -C(23)-C(24)	109.4(9)
C(6) -C(8) -O(3)	119(1)	N(6) -C(23)-C(34)	110.9(9)
C(6) -C(8) -N(2)	117.6(9)	C(24)-C(23)-C(34)	109.5(9)
C(8) -N(2) -C(9)	120.6(9)	C(23)-C(24)-C(25)	111(1)
N(2) -C(9) -C(10)	108(1)	C(24)-C(25)-C(26)	105(1)
N(2) -C(9) -C(11)	111(1)	C(25)-C(26)-O(8)	114(2)
N(2) -C(9) -C(12)	106(1)	C(25)-C(26)-O(8)'	117(2)
C(10)-C(9) -C(11)	110(1)	C(25)-C(26)-O(9)	111(1)
C(10)-C(9) -C(12)	108(1)	O(8) -C(26)-O(9)	106(1)
C(11)-C(9) -C(12)	113(1)	O(8)'-C(26)-O(9)	95(2)
C(9) -C(12)-O(4)	120(1)	C(26)-O(9) -C(27)	113(1)
C(9) -C(12)-N(3)	118(1)	O(9) -C(27)-C(28)	101(1)
C(12)-N(3) -C(13)	121.1(9)	C(27)-C(28)-C(29)	119(1)
N(3) -C(13)-C(14)	109(1)	C(28)-C(29)-C(30)	120(1)
N(3) -C(13)-C(15)	113(1)	C(29)-C(30)-C(31)	120(1)
C(14)-C(13)-C(15)	112(1)	C(30)-C(31)-C(32)	120(1)
C(13)-C(15)-O(5)	121(1)	C(31)-C(32)-C(33)	120(1)
C(13)-C(15)-N(4)	115.3(9)	C(32)-C(33)-C(28)	120(1)
C(15)-N(4) -C(16)	121.1(9)	C(33)-C(28)-C(27)	121(1)
N(4) -C(16)-C(17)	107.0(9)	C(33)-C(28)-C(29)	120(1)
N(4) -C(16)-C(18)	110(1)	C(23)-C(34)-O(10)	120(1)
N(4) -C(16)-C(19)	107(1)	C(23)-C(34)-N(7)	114.3(9)

Tabelle A21. Fortsetzung.

C(34)-N(7) -C(35)	117.4(8)	C(49)-C(51)-O(15)	130(1)
N(7) -C(35)-C(36)	108.4(9)	C(49)-C(51)-O(16)	106(1)
N(7) -C(35)-C(37)	111.4(9)	C(51)-O(16)-C(52)	114(1)
C(36)-C(35)-C(37)	111(1)		
C(35)-C(37)-O(11)	120(1)		
C(35)-C(37)-N(8)	118.0(9)		
C(37)-N(8) -C(38)	123.4(9)		
N(8) -C(38)-C(39)	107.8(9)		
N(8) -C(38)-C(40)	113(1)		
N(8) -C(38)-C(41)	109.4(9)		
C(39)-C(38)-C(40)	111(1)		
C(39)-C(38)-C(41)	107(1)		
C(40)-C(38)-C(41)	109(1)		
C(38)-C(41)-O(12)	122(1)		
C(38)-C(41)-N(9)	115.8(9)		
C(41)-N(9) -C(42)	122.8(9)		
N(9) -C(42)-C(43)	107.8(9)		
N(9) -C(42)-C(44)	111(1)		
C(43)-C(42)-C(44)	111(1)		
C(42)-C(44)-O(13)	118(1)		
C(42)-C(44)-N(10)	118(1)		
C(44)-N(10)-C(45)	125(1)		
N(10)-C(45)-C(46)	109(1)		
N(10)-C(45)-C(47)	111(1)		
N(10)-C(45)-C(48)	109(1)		
C(46)-C(45)-C(47)	110(1)		
C(46)-C(45)-C(48)	108(1)		
C(47)-C(45)-C(48)	111(1)		
C(45)-C(48)-O(14)	123(1)		
C(45)-C(48)-N(11)	115(1)		
C(48)-N(11)-C(49)	118(1)		
N(11)-C(49)-C(50)	110(1)		
N(11)-C(49)-C(51)	108(1)		
C(50)-C(49)-C(51)	105(1)		

VIII. Literaturverzeichnis

1. G. Jung, H. Brückner und H. Schmitt, in Structure and Activity of Natural Peptides (W. Voelter und G. Weitzel, Herausg.) S.75-114, de Gruyter, Berlin 1981; und dort zitierte Literatur.
2. G. Jung, N. Dubischar, G Irmscher, W. Mayr und R. Oekonomopulos, Chemiker-Zeitung 101, 196 (1977); und dort zitierte Literatur.
3. J. W. Payne, R. Jakes und B. S. Hartley, Biochem. J. 117, 757 (1970).
4. G. Jung, W. A. König, D. Leibfritz, T. Ooka, K. Janko und G. Boheim, Biochim. Biophys. Acta 433, 164 (1976).
5. H. Brückner, W. A. König, M. Greiner und G. Jung, Angew. Chem. 91, 508 (1979).
6. W. Mayr, G. Jung und J. Strähle, Liebigs Ann. Chem. 1980, 715; und dort zitierte Literatur.
7. H. Kessler, G. Zimmermann, H. Förster, J. Engel, G. Oepen und W. S. Sheldrick, Angew. Chem. 93, 1085 (1981).
8. G. Jung, N. Dubischar, D. Leibfritz, M. Ottnad, H. Probst und C. Stumpf, Peptides 1974 (Y. Wolman, Editor) North-Holland Publ. Comp., S. 345, Amsterdam, 1975.
9. M. E. Johnson und T. T. Wu, J. Theor. Biol. 60, 183 (1976).
10. G. Irmscher, G. Bovermann, G. Boheim und G. Jung, Biochim. Biophys. Acta 507, 470 (1978).
11. W. Mayr und G. Jung, Liebigs Ann. Chem. 1980, 1489.
12. C. P. Rao, R. Nagaraj, C. N. R. Rao und P. Balaram, FEBS Letters 100, 244 (1979).
13. W. Mayr, R. Oekonomopulos und G. Jung, Biopolymers 18, 425 (1979).
14. R. Oekonomopulos, G. Jung und D. Leibfritz, Tetrahedron 38, 2157 (1982).
15. M. Iqbal und P. Balaram, J. Am. Chem. Soc. 103, 5548 (1981).
16. M. Iqbal und P. Balaram, Biopolymers 21, 1427 (1982).

17. M. Iqbal und P. Balaram, Biochim. Biophys. Acta 706, 179 (1982).

18. C. Toniolo, G. M. Bonora, C. Mapelli, E. Benedetti, A. Bavoso, B. Di Blasio, V. Pavone und C. Pedone, in Peptides, Proc. 8th Amer. Pept. Symp. (V. Hruby und D. Rich, Herausg.), Pierce Chem. Corp., Rockford Ill. 1983, im Druck.

19. R. Oekonomopulos und G. Jung, Biopolymers 19, 203 (1980).

20. D. R. Martin und R. J. P. Williams, Biochem. Soc. Trans., Proc. 533 rd Meeting, Vol. 3, 166 (1975).

21. N. Shamala, R. Nagaraj und P. Balaram, Biochem. Biophys. Res. Comm. 79, 292 (1977).

22. G. D. Smith, V. Z. Pletnev, W. L. Duax, T. M. Balasubramanian, H. E. Bosshard, E. W. Czerwinski, N. E. Kendrick, F. S. Mathews und G. R. Marshall, J. Am. Chem. Soc. 103, 1493 (1981).

23. B. V. V. Prasad, N. Shamala, R. Nagaraj und P. Balaram, Acta Cryst. B36, 107 (1980).

24. N. Shamala, R. Nagaraj und P. Balaram, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 996 (1978).

25. R. Nagaraj, N. Shamala und P. Balaram, J. Am. Chem. Soc. 101, 16 (1979).

26. E. Benedetti, A. Bavoso, B. Di Blasio, V. Pavone, C. Pedone, M. Crisma, G. M. Bonora und C. Toniolo, J. Am. Chem. Soc. 104, 2437 (1982).

27. E. Benedetti, C. Pedone und C. Toniolo in Peptides '80, 619 (1981).

28. R. Nagaraj und P. Balaram, Acc. of Chem. Res. 14, 356 (1981).

29. Y. V. Venkatachalapathi, C. M. K. Nair, M. Vijayan und P. Balaram, Biopolymers 20, 1123 (1981).

30. C. Toniolo, G. M. Bonora, A. Bavoso, E. Benedetti, B. Di Blasio, V. Pavone und C. Pedone, Biopolymers 22, 205 (1983).

31. A. Aubry, J. Protas, G. Boussard, M. Marraud und J. Néel, Biopolymers 17, 1693 (1978).

32. C. M. K. Nair und M. Vijayan, Acta Cryst. B36, 1498 (1980).

33. P. Van Roey, G. D. Smith, T. M. Balasubramanian und G. R. Marshall, Acta Cryst. C39, 894 (1983).

34. C. Toniolo, G. M. Bonora, E. Benedetti, A. Bavoso, B. Di Blasio, V. Pavone und C. Pedone, Biopolymers 22, 1335 (1983).

35. P. Van Roey, G. D. Smith, T. M. Balasubramanian, A. S. Redlinski und G. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 19, 499 (1982).

36. C. P. Rao und P. Balaram, Biopolymers 21, 2461 (1982).

37. T. S. Cameron, A. W. Hanson und A. Taylor, Cryst. Struct. Comm. 11, 321 (1982).

38. B. V. V. Prasad, T. S. Sudha und P. Balaram, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 417 (1983).

39. A. K. Francis, M. Iqbal, P. Balaram und M. Vijayan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1235 (1982).

40. A. K. Francis, M. Iqbal, P. Balaram und M. Vijayan, Biopolymers 22, 1499 (1983).

41. B. V. V. Prasad, H. Balaram und P. Balaram, Biopolymers 21, 1261 (1982).

42. A. Ravi, B. V. V. Prasad und P. Balaram, J. Am. Chem. Soc. 105, 105 (1983).

43. G. D. Smith, P. M. D. Fitzgerald, W. L. Duax, T. M. Balasubramanian und G. R. Marshall, Am. Cryst. Assoc., Ser. 2, 9, 33 (1981).

44. C. P. Rao, N. Shamala, R. Nagaraj, C. N. R. Rao und P. Balaram, Biochem. Biophys. Res. Comm. 103, 898 (1981).

45. G. D. Smith, W. L. Duax, E. W. Czerwinski, N. E. Kendrick, G. R. Marshall und F. S. Mathews, in Peptides, Proc. 5th Amer. Pept. Symp. (M. Goodmann und J. Meienhofer, Herausg.), S. 277, Wiley, New York 1977.

46. H. Balaram, B. V. V. Prasad und P. Balaram, J. Am. Chem. Soc. 105, 4065 (1983).

47. A. K. Francis, C. P. Rao, M. Iqbal, R. Nagaraj, M. Vijayan und P. Balaram, Biochem. Biophys. Res. Comm. 106, 1240 (1982).

48. B. R. Malcolm, Biopolymers 22, 319 (1983).

49. T. Butters, P. Hütter, G. Jung, N. Pauls, H. Schmitt, G. M. Sheldrick und W. Winter, Angew. Chem. 93, 904 (1981).

50. R. O. Fox Jr. und F. M. Richards, Nature 300, 325 (1982).

51. R. Bosch, Diplomarbeit, Tübingen (1981).

52. L. Pauling und R. B. Corey, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 37, 729 (1951).

53. W. R. Veatch, E. T. Fossel und E. R. Blout, Biochemistry 13, 5249 (1974).

54. E. Benedetti, B. Di Blasio, C. Pedone, G. P. Lorenzi, L. Tomasic und V. Gramlich, Nature 282, 630 (1979).

55. L. Pauling, R. B. Corey und H. R. Branson, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 37, 205 (1951).

56. G. E. Schulz und R. H. Schirmer, Principles of Protein Structure, C. R. Cantor, Editor, Springer Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 2. Auflage (1979).

57. R. E. Dickerson und I. Geis, Struktur und Funktion der Proteine, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1971.

58. J. Donohue, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 39, 470 (1953).

59. L. Schäfer, C. van Alsenoy und J. N. Scarsdale, J. Chem. Phys. 76, 1439 (1982).

60. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature - Tentative Rules, J. Mol. Biol. 52, 1 (1970).

61. S. Arnott und S. D. Dover, J. Mol. Biol. 30, 209 (1967).

62. P. Y. Chou und G. D. Fasman, J. Mol. Biol. 115, 135 (1977).

63. C. Ramakrishnan und G. N. Ramachandran, Biophys. J. 5, 909 (1965).

64. C. M. Venkatachalam, Biopolymers 6, 1425 (1968).

65. P. N. Lewis, F. A. Momany und H. A. Scheraga, Biochim. Biophys. Acta 303, 211 (1973).

66. B. W. Matthews, The Proteins Vol III, H. Neurath und R. L. Hill, Herausg., Academic Press (1977).

67. J. A. Smith und L. G. Pease, CRC Crit. Rev. Biochem. 315 (1980).

68. I. L. Karle, in The Peptides - Analysis, Synthesis, Biology Vol. 4 (E. Gross und J. Meienhofer, Herausg.), S. 1 - 54 Academic Press, New York 1981.

69. C. Toniolo, CRC Crit. Rev. Biochem. 9, 1 (1980).

70. G. Némethy und M. P. Printz, Macromolecules 5, 755 (1972).

71. B. W. Matthews, Macromolecules 5, 818 (1972).

72. G. Jung, R. Bosch, E. Katz, H. Schmitt, K.-P. Voges und W. Winter, Biopolymers 22, 241 (1983).

73. L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1939.

74. R. B. Bates, V. J. Hruby und G. R. Kriek, Acta Cryst. B35, 188 (1979).

75. R. Taylor und O. Kennard, J. Am. Chem. Soc. 104, 5063 (1982).

76. R. Bosch, H. Brückner, G. Jung und W. Winter, Tetrahedron 38, 3579 (1982).

77. Z. Berkovitch-Yellin, S. Ariel und L. Leiserowitz, J. Am. Chem. Soc. 105, 765 (1983).

78. W. C. Hamilton und J. A. Ibers, in Hydrogen Bonding in Solids (W. A. Benjamin, Herausg.), New York 1968.

79. S. N. Vinogradov, in Molecular Interactions Vol. 2 (H. Ratajczak und W. J. Orville-Thomas, Herausg.), S. 179 - 229, Wiley, Chichester, New York, 1980.

80. A. Bondi, J. Phys. Chem. 68, 441 (1964).

81. W. H. Baur, Acta Cryst. B28, 1456 (1972).

82. Z. Rahim und B. N. Barman, Acta Cryst. A34, 761 (1978).

83. D. Peters und J. Peters, J. Mol. Struct. 69, 249 (1980).

84. W. G. J. Hol, P. T. van Duijnen und H. J. C. Berendsen, Nature 273, 443 (1978).

85. A. Wada, Adv. Biophys. 9, 1 (1976).

86. W. G. J. Hol, L. M. Halie und G. Sander, Nature 294, 532 (1981).

87. R. E. Yantorno, S. Takashima und P. Mueller, Biophys. J. 38, 105 (1982).

88. G. Schwarz und P. Savko, Biophys. J. 39, 211 (1982).

89. W. G. J. Hol und M. C. H. de Maeyer, unveröffentlicht (1982).

90. J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman und A. J. van Bommel, Nature 168, 271 (1951).

91. H. A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1959.

92. M. J. Buerger, Kristallographie, de Gruyter, Berlin, 1977.

93. E. R. Wölfel, Theorie und Praxis der Röntgenstrukturanalyse, Vieweg, 1975.

94. G. H. Stout und L. H. Jensen, X-Ray Structure Determination, Macmillan, Toronto, 1968.

95. W. C. Hamilton, Acta Cryst. 18, 502 (1965).

96. D. Rabinovich und H. Hope, Acta Cryst. A36, 670 (1980).

97. P. Mueller und D. O. Rudin, Nature 217, 713 (1968).

98. B. Sakmann und G. Boheim, Nature 282, 336 (1979).

99. G. Boheim, K. Janko, D. Leibfritz, T. Ooka, W. A. König und G. Jung, Biochim. Biophys. Acta 433, 182 (1976).

100. G. Boheim, G. Irmscher und G. Jung, Biochim. Biophys. Acta 507, 485 (1978).

101. W. Hanke, C. Methfessel, H.-U. Wilmsen, E. Katz, G. Jung und G. Boheim, Biochim. Biophys. Acta 727, 108 (1983).

102. T. Fujita, Y. Takaishi und T. Shimomoto, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 413 (1979).

103. R. C. Pandey, J. Carter Cook Jr. und K. L. Rinehart Jr., J. Am. Chem. Soc. 99, 5205 (1977).

104. R. C. Pandey, H. Meng, J. Carter Cook Jr. und K. L. Rinehart Jr., J. Am. Chem. Soc. 99, 5203 (1977).

105. K. L. Rinehart Jr., L. A. Gaudioso, M. L. Moore, R. C. Pandey, J. Carter Cook Jr., M. Barber, R. D. Sedgwick, R. S. Bordoli, A. N. Tyler und B. N. Green, J. Am. Chem. Soc. 103, 6517 (1981).

106. G. Baumann und P. Mueller, J. Supramolec. Struct. 2, 538 (1974).

107. G. Boheim, J. Membrane Biol. 19, 277 (1974).

108. M. K. Mathew und P. Balaram, Mol. Cell. Biochem. 50, 47 (1983).

109. G. Boheim, W. Hanke und G. Jung, Biophys. Struct. Mech. 9, 181 (1983).

110. J. E. Hall, T. M. Balasubramanian, A. Hing und G. R. Marshall, in Peptides, Proc. 8th Amer. Pept. Symp. 1983, im Druck.

111. L. G. M. Gordon und D. A. Haydon, Biochim. Biophys. Acta 436, 541 (1976).

112. W. Hanke und G. Boheim, Biochim. Biophys. Acta 596, 456 (1980).

113. R. Latorre und O. Alvarez, Physiol. Rev. 61, 77 (1981).

114. W. J. Moore und D. O. Hummel, Physikalische Chemie, de Gruyter, Berlin, 1976.

115. G. Boheim, W. Hanke und H. Eibl, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 3403 (1980).

116. L. L. Diaddario. W. R. Robinson und D. W. Margerum, Inorg. Chem. 22, 1021 (1983).

117. K. Suguna, S. Ramakumar, N. Shamala, B. V. V. Prasad und P. Balaram, Biopolymers 21, 1847 (1982).

118. P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declerq und M. M. Woolfson, MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data, Univs. of York, England and Louvain, Belgium (1980).

119. G. M. Sheldrick, SHELX76. Program for crystal structure determination, Univ. of Cambridge, England (1976).

120. D. T. Cromer und J. B. Mann, Acta Cryst. A24, 321 (1968).

121. D. T. Cromer und D. Liberman, J. Chem. Phys. 53, 1891 (1970).

122. IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Biochemistry 14, 449 (1974).

123. H. Brückner, Dissertation, Tübingen 1979.

124. H. Brückner, G. J. Nicholson, G. Jung, K. Kruse und W. A. König, Chromatographia 13, 209 (1980).

125. H. Schmitt, Dissertation, Tübingen (1983).

126. R. Bosch, H. Schmitt, G. Jung und W. Winter, Acta Cryst. eingereicht (1983).

127. P. Narasimhan, K. K. Chacko und S. Swaminathan, Cryst. Struct. Comm. 11, 695 (1982).

128. Y. C. Leung und R. E. Marsh, Acta Cryst. 11, 17 (1958).

129. C. Lecomte, A. Aubry, J. Protas, G. Boussard und M. Marraud, Acta Cryst. B30, 1992 (1974).

130. E. Westhof und M. Sundaralingam, J. Am. Chem. Soc. 105, 970 (1983).

131. R. Bosch, K.-P. Voges, G. Jung und W. Winter, Acta Cryst. C39, 481 (1983).

132. R. Oekomonopulos und G. Jung, Liebigs Ann. Chem. 1979, 1151.

133. R. Bosch, G. Jung und W. Winter, Liebigs Ann. Chem. 1982, 1322.

134. M. Gadret, J. M. Leger und A. Carpy, Acta Cryst. B33, 1067 (1977).

135. SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Delft, Holland (1982).

136. G. Jung, H. Brückner, R. Bosch, W. Winter, H. Schaal und J. Strähle, Liebigs Ann. Chem. 1983, 1096.

137. R. Bosch, G. Jung, K.-P. Voges und W. Winter, Liebigs Ann. Chem. 1984, eingereicht.

138. G. Jung, E. Katz, H. Schmitt, K.-P. Voges, G. Menestrina und G. Boheim, in Physical Chemistry of Transmembrane Ion Motions (G. Spach, Editor), S. 349, Elsevier, Amsterdam, 1983.

139. G. Jung, R. Bosch, E. Katz, H. Schmitt, K.-P. Voges und W. Winter, in Physical Chemistry of Transmembrane Ion Motions (G. Spach, Editor), S. 359, Elsevier, Amsterdam, 1983.

140. R. Bosch, G. Jung und W. Winter, Acta Cryst. C39, 776 (1983).

141. B. V. V. Prasad und P. Balaram, in G. N. Ramachandran Festschrift (R. Srinivasan und R. H. Sarma, Herausg.), S. 133, Adenine, New York, 1982.

142. R. R. Wilkening, E. S. Stevens, G. M. Bonora und C. Toniolo, J. Am. Chem. Soc. 105, 2560 (1983).

143. R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt und W. Winter, Angew. Chemie, eingereicht.

144. V. Madison, Biopolymers 16, 2671 (1977).

145. G. Jung, persönliche Mitteilung (1983).

146. G. M. Sheldrick, unveröffentlicht.

147. R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt und W. Winter, Angew. Chem., eingereicht.

148. W. Winter, persönliche Mitteilung (1982).

149. H. Schmitt, W. Winter, R. Bosch und G. Jung, Liebigs Ann. Chem. 1982, 1304.

150. R. Bosch, G. Jung, H. Schmitt und W. Winter, Biopolymers, eingereicht.

151. G. M. Sheldrick, unveröffentlicht.

152. A. T. Hagler, P. S. Stern, R. Sharon, J. M. Becker und F. Naider, J. Am. Chem. Soc. 101, 6842 (1979).

153. G. Jung, persönliche Mitteilung (1983).

154. P. Y. Chou und G. D. Fasman, Annu. Rev. Biochem. 47, 251 (1978).

155. A. K. Francis, M. Iqbal, P. Balaram und M. Vijayan, FEBS Letters 155, 230 (1983).

156. P. Balaram, unveröffentlicht.

157. Y. Paterson, S. M. Rumsey, E. Benedetti, G. Némethy und H. A. Scheraga, J. Am. Chem. Soc. 103, 2947 (1981).

158. G. Jung, R. Bosch, H. Brückner, E. Katz, H. Schaal, H. Schmitt, J. Strähle, K.-P. Voges und W. Winter, in Peptides '82 (K. Bláha und P. Malón, Herausg.), S. 725, de Gruyter, Berlin, 1983.

159. E. Benedetti, C. Pedone, C. Toniolo, G. Némethy, M. S. Pottle und H. A. Scheraga, Int. J. Peptide Protein Res. 16, 156 (1980).

160. R. B. von Dreele, Acta Cryst. B32, 2852 (1976).

161. M. F. Perutz, Nature 167, 1053 (1951).

162. G. Kortüm, Lehrbuch der Elektrochemie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1957.

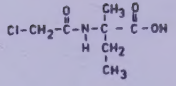
LEBENSLAUF

Roland Bosch,
geboren am 7. 11. 1954 in Weil der Stadt als Sohn von Alfons Bosch und seiner Ehefrau Marianne, geb. Speidel.

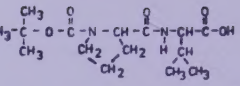
1960 - 64	Grundschule in Weil der Stadt
1964 - 73	Joh. Kepler-Gymnasium in Weil der Stadt
Juni 1973	Abitur
Juli 1973 - Sept. 1974	Bundeswehr
Okt. 1974	Immatrikulation an der Universität Tübingen für den Studiengang Chemie Diplom
28. 2. 1980	Geburt meines Sohnes Daniel
Dez. 1980	Diplomhauptprüfung
Jan. 1981 - Juli 1981	Diplomarbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. W. Winter, Thema: 'Struktur von Peptiden - N-Chloracetyl-D-isovalin und Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe'
10. April 1981	Heirat mit Daniels Mutter, Fernanda, geb. Hidalgo
Sept. 1981 - Dez. 1983	Anfertigung der vorliegenden Dissertation über das Thema: 'Röntgenstrukturanalysen und vergleichende Studien von Alamethicin-Segmenten mit β-Turns, 3_{10}^{l}- und 3_{10}^{r}-, sowie α-Helices' unter Leitung von Prof. Dr. W. Winter am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
Nov. 1981 - Dez. 1982	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
seit 1. 1. 1983	Mitarbeiter im Sonderforschungsbereich 76 der Universität Tübingen

An meiner akademischen Ausbildung waren beteiligt:

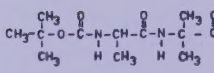
E. Bayer, W. Braun, G. Gauglitz, F. Gönnenwein,
G. Häfelinger, H. Hagenmaier, M. Hanack, V. Hoffmann,
G. Jung, S. Kemmler-Sack, D. Krug, U. Kunze, E. Lindner,
I.-P. Lorenz, H. Mauser, H. Oberhammer, D. Oelkrug,
G. Pausewang, A. Rieker, W. Rüdorff, W. Rundel,
F. F. Seelig, H. Stegmann, J. Strähle, H. Suhr,
W. Voelter, W. Winter und W. Zeil.



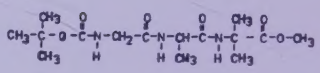
N-Cl-Ac-D-Iva-OH (1)



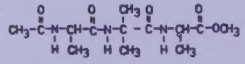
Boc-L-Pro-D-Val-OH (2)



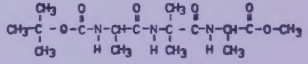
Boc-L-Ala-Aib-OH (3)



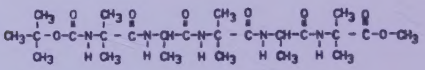
Boc-Gly-L-Ala-Aib-OMe (4)



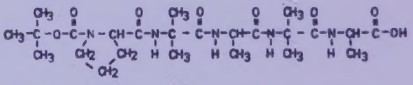
Ac-L-Ala-Aib-Ala-OMe (5)



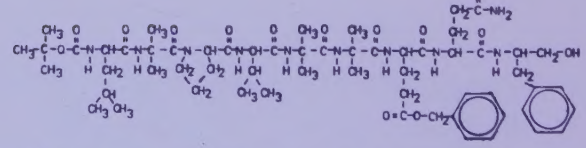
Boc-L-Ala-Aib-Ala-OMe (6)



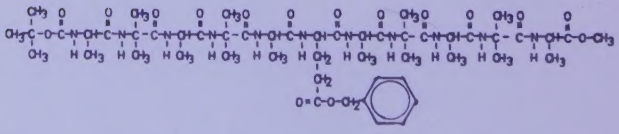
Boc-Aib-L-Ala-Aib-Ala-Aib-OMe (7)



Boc-L-Pro-Aib-L-Ala-Aib-Ala-OH (8)



Boc-L-Leu-Aib-Pro-Val-Aib-Aib-Glu(OBzl)-Gln-Pheol (9)



Boc-L-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala-Glu(OBzl)-Ala-Aib-Ala-Aib-Ala-OMe (10)